
ANNALES

DE

L'INSTITUT PASTEUR

Mémoire publié à l'occasion du jubilé de E. Metchnikoff.

SOME OBSERVATIONS ON THE VIRUS OF VACCINIA

by EDNA S. HARDE

(Bureau of Laboratories, Health Department, New York City.)

The work to be recorded on the virus of vaccinia falls under the following three heads :

1. Methods of obtaining a pure virus;
2. Combination of the virus of vaccinia with living tissue cells *in vitro* (Harrison's method);
3. The result of incubating the virus in various media.

METHODS OF OBTAINING A PURE VIRUS.

Although in the commercially prepared vaccine the contaminating organisms are comparatively negligible; a completely purified virus is desirable for experimental work.

With Doctor M. Grund, the chloroform method of Green [1] and the ether method of Fornet [2] were tested on a number of viruses obtained from the calf and the rabbit. To examine the purity of the virus, inoculations were made on ordinary media, incubated aerobically and anaerobically, while its activity

was tested by inoculations on the shaven skin of the rabbit according to the method of Calmette and Guérin [3]. We found that the chloroform method, when used for a sufficient length of time to purify, frequently greatly weakened the strength of the virus.

With ether, our results were not as good. We were unable to obtain a pure virus that was not almost completely inactivated.

We have devised the following means for purifying the virus without greatly weakening its activity.

The glycerinated, carbolyzed calf virus, as prepared by the Board of Health of New York City (1), is put in sterile collodion sacs and dialyzed (method of Poor and Steinhardt) [4]. The dialysis can be carried out in either distilled water or physiological salt solution. If the virus has been subjected for some weeks to the action of the glycerin and carbolic acid at ice-box temperature, most of the contaminating organisms have been killed. Our method for cultural experiments has then been, to put several cubic centimeters of the dialyzed virus on poured agar plates and incubate 1 to 2 days, then from between the bacterial colonies the uncontaminated virus is cut out, and these pieces are used for inoculating other media.

We have found that if fresh pulp is prepared in the usual way, and left in the ice-box a week or two, dialyzed and to this dialyzed virus, glycerin and carbolic acid (2) are again added, placed in the ice-box again for a short time, and re-dialyzed, a pure active virus is usually obtained, but it is considerably diluted (about 1 to 40). It, however, gives a confluent eruption when inoculated on the back of a rabbit. The exact number of days of contact with the disinfectants necessary to purify the virus differs with the nature of the contaminating organisms and must be determined in each instance. From a few preliminary experiments, it seems that the glycerin is not essential. In which case, by only using the carbolic acid, a

(1) The method used is one part of calf pulp emulsified very finely with four parts of a solution of glycerin 50 p. 100; carbolic acid, 1 p. 100, and distilled water, 49 p. 100. The emulsion is then passed through a very fine sieve several times.

(2) It is usually better to add carbolic acid only in the proportion of 1/2 p. 100 in this second sterilization.

pure, less dilute virus could be obtained. This method of repeated partial disinfection might be applied for the purification of other contaminated viruses.

We have also obtained a pure active and multiplying virus from incubated tissue preparations. The plasma in which these preparations are put up is usually so lytic to ordinary contaminating organisms, that it is only when these are present in great numbers that contaminated preparations are the result. The lytic action of the plasma makes this tissue method of value not alone for vaccinia, but also for the purification of other viruses and tissues.

COMBINATION OF VIRUS OF VACCINIA WITH LIVING TISSUE CELLS *in vitro* (HARRISON'S METHOD).

Several years ago, Doctor Poor, Doctor Lambert and I applied Harrison's method of growing tissue *in vitro* to the study of the viruses of certain infections in which the specific living agents have not yet been identified or are cultivated with difficulty. The three viruses studied thus far with this method have been those of rabies [5], vaccinia and syphilis [6]. In the study of rabies we found that when fragments of brain tissue were incubated in blood plasma, inclusions were produced in the ganglion cells from normal or rabid brains. These inclusions resembled certain small forms of Negri bodies. There was, however, no evidence of a multiplication of the virus, and in only a single instance was the virus virulent after 8 days incubation at 37°5. Later, Levaditi [7] by employing this method found a virus virulent after 30 days incubation.

After the results with rabies, in conjunction with Doctors Israeli and Lambert [8 and 9], Harrison's method was applied to the virus of vaccinia, again with two objects in view : — the possible cultivation of the virus outside of the body, and the possible production of vaccine bodies *in vitro*.

Technic : — Small pieces of rabbit or guinea-pig tissue were placed for a few minutes in a weak emulsion of virus. The pieces were then transferred with a small quantity of the virus to cover-glasses to which drops of rabbit or guinea-pig blood plasma were added. The cover-slips were immediately inverted and sealed over hollow ground slides, which were incubated

at 37°C. The virus was taken from the stock of glycerinated, carbolized, calf virus as distributed by the Board of Health of New York City. It was dialyzed through collodion sacs in salt solution, and placed in the ice-box to allow coarse particles to sediment. Only the supernatant fluid was used, and diluted with Ringer's or salt solution, thus a fairly uniform emulsion was obtained.

To demonstrate the activity of the virus, we adopted the method of Calmette and Guérin [3].

They have shown that the virus rubbed on the freshly shaven skin of a rabbit produces a typical vaccinia eruption. Furthermore, they have shown, by increasing dilutions, that the number of vesicles in the eruption indicates fairly accurately the quantity of virus present. This method is largely used in commercial laboratories for standardizing the strength of the virus.

In our experiments the skin of a rabbit was inoculated with a small number of freshly put up, unincubated preparations. Similar inoculations were made later with incubated preparations; the pustules counted in each instance and the two reactions compared.

When cornea was the tissue used, we found a definite increase of the virus after incubation of 7 to 18 days.

The unincubated preparations produced eruptions varying from 10 to 50 pustules, while the "takes" from the incubated preparations were confluent, estimated at 200 to 250 pustules.

As in the confluent eruptions the number of pustules could not be counted, only estimated, to determine more closely the extent of multiplication, higher dilutions of the virus were used in the original preparations.

Here the unincubated preparations gave 6 to 10 flat pustules; the preparations incubated 11 days gave 55 to 65 elevated pustules.

We find, therefore, that while there is a definite increase in the virus in plasma preparations containing living cornea, this multiplication is not comparable to that observed in cultures of rapidly growing bacteria. Many viruses have been tested in the preparations and almost all have shown multiplication, rarely, however, one is found which does not grow.

From the active preparations, subcultures have been made

and successful skin inoculations have been obtained from the third transfer.

The virus has remained active after 34 days incubation, and this does not represent the limit of activity under such cultural conditions.

The method of tissue cultivation is adaptable for the demonstration of immunity reactions *in vitro*. A rabbit was immunized by a cutaneous inoculation of virus, resulting in an extensive eruption. Two weeks later the plasma and cornea were used in the following experiment. Two series of preparations were made, one with plasma and cornea from the immune rabbit; the other, with plasma and cornea from a normal rabbit (controls). *Inoculation of incubated immune preparations gave a completely negative result, while similar normal or control preparations gave a confluent eruption.*

A second series of experiments was carried out, in which virus tissue preparations were put up consisting of immune plasma and immune cornea, immune plasma and normal cornea, normal plasma and immune cornea, and controls of normal plasma and normal cornea. The result indicated that the greatest lytic action occurred in preparations containing immune plasma and immune cornea, next immune plasma and normal cornea. The immune cornea with the normal plasma exerted a slight lytic action. The experiment of testing the immunity of the cornea after inoculation of the cornea with the virus *in vivo*, has not been done as yet.

Whole incubated preparations, containing tissue and plasma were inoculated on the rabbit, also vaccinations were made of the tissue and of the plasma, and it was found that almost all of the virus was located in the tissue, very little growing or surviving in the plasma, indicating the close association of the virus with tissue cells.

In some experiments pieces of paraffin were substituted for the cornea and after incubation, inoculation on a rabbit, showed the virus to have nearly died out. Similar results were obtained when pieces of heart, liver or kidney were used. There was no evidence of growth, but a gradual weakening and death of the virus.

The testis was used, and with this tissue the virus usually grows as well as with the cornea. The virus was inoculated in the testis of a guinea-pig. Five days later the animal was killed and the emulsified testis inoculated on the shaven skin of a rabbit, but with negative result, the virus having been killed *in vivo* (1).

The following experiments proved that living tissue was necessary to the growth of the virus in these preparations. In preparations in which killed cornea was used in place of the living tissue no growth of the virus occurred; the living tissue control preparations showed active multiplication. The corneal tissue was killed by freezing or by a weak hypotonic salt solution, as these two methods cause very slight chemical changes. The results obtained are in harmony with the general conception of the close association of the virus with living body cells.

Microscopic Studies. — Many preparations were studied histologically using several methods of fixation and staining. Examinations were also made on fresh unstained preparations with light and dark field illumination. The results of these studies may be given in a few words. The corneal epithelium shows an active lateral spreading through the clot, forming sheets or groups of cells in the plasma. The cells early show an accumulation of fat in their cytoplasm, but may retain their form for several weeks even when not transferred to fresh plasma. Careful studies have failed to reveal any specific vaccine bodies in the preparations: only the smaller, undifferentiated forms have been seen and these have been found in both the controls without the virus and the virus preparations after incubation. Although we have observed numerous granules in the incubated preparations, these have not been sufficiently definite in character with the methods employed thus far to permit us, as yet, to make any statement in regard to them.

In the preparations containing pieces of testis the growth consisted largely of spindle-shaped connective tissue cells, with an occasional wandering out of round cells. The picture

(1) See addendum.

in the incubated preparations is so complicated, that although vaccine-like bodies were occasionally observed, they could not be differentiated from other non-specific degenerations.

The Result of Incubating the Virus in Various Media. — This work has been carried on with Doctor Grund for the last nine months. It may be stated at once that in no instance have we obtained any vesicles following inoculations on the shaven skin of a rabbit after the third transfer from the original virus, and in the third transfer only in a very few times. The eruption was such as to indicate a gradual weakening and dilution of the original virus rather than an actual growth.

With virus purified by our methods, we have attempted to repeat Fornet's experiments. We have used various viruses and made many attempts but always with negative results.

We find occasionally an uncontaminated virus, when streaked on agar plates and kept anaerobically, will remain active for 8 weeks at 33°C. although gradually dying out during that time. Neither the original plate nor transfers to other media or to fresh plates gave any indication of growth of the virus.

Summary. — A pure active virus of vaccinia can be obtained by repeated partial disinfection with carbolic acid and glycerin.

The virus of vaccinia incubated in tissue cultures composed of plasma and cornea or testis from normal rabbits or guinea-pigs shows a definite increase, but the degree of multiplication is not comparable to that observed in cultures of rapidly growing bacteria. The increase of the virus occurs mainly in the tissue, but very little in the surrounding plasma.

The multiplication of the virus occurs without a corresponding development of vaccine bodies in the preparations.

There is no growth of the virus in preparations containing cornea killed by freezing or by hypotonic salt solution.

There is no evidence of the growth of the virus in preparations in which pieces of paraffin, heart, liver or kidney have been substituted for the cornea or testis.

The virus is soon rendered inactive in preparations containing plasma and cornea obtained from an immune rabbit. The greatest lytic action is exerted by the plasma.

Attempts at confirming Fornet's cultural experiments have been unsuccessful.

Cultural experiments with other media and methods have also given negative results, although the virus has not been killed by incubation for 8 weeks at 33°C.

Addendum. — This paper was sent to the Pasteur Institute in April 1914. In June 1915, Noguchi [10] published successful intra-testicular inoculations of vaccinia in rabbits and bulls. I then again tried inoculations in the testes of guinea pigs, obtaining a positive result in but one out of five experiments. Using rabbits, however, I got results similar to those of Noguchi, thus confirming *in vivo* my cultures *in vitro* [11].

BIBLIOGRAPHY

1. GREEN. — *Proc. Roy. Soc.*, 1903, 72, p. 1.
2. FORNET. — *Bert. Kl. Wchnshrft*, 1913, 50, p. 1864.
3. CALMETTE and GUERIN. — *Ann. Inst. Past.*, 1905, 19, p. 317.
4. POOR and STEINHARDT. — *Jour. Infect. Dis.*, 1913, 12, p. 202.
5. STEINHARDT, POOR and LAMBERT. — *Jour. Infect. Dis.*, 1912, 11, p. 459.
6. STEINHARDT. — *Journ. Am. Med. Assoc.*, 1913, 61, p. 1810.
7. LEVADITI. — *C. R. Soc. de Biol.*, 1913, 75, p. 505.
8. STEINHARDT, ISRAELI and LAMBERT. — *Jour. Infect. Dis.*, 1913, 13, p. 294.
9. STEINHARDT and LAMBERT. — *Jour. Infect. Dis.*, 1914, 14, p. 87.
10. NOGUCHI. — *Jour. Exp. Med.*, 1915, 21, p. 539.
11. HARDE. — *C. R. Soc. de Biol.*, 1915, 78, p. 543.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU GENRE *PROTEUS VULGARIS*

par AIMÉE HOROWITZ,

Docteur en médecine de l'Université de Paris
et de l'Académie de Petrograd.

(Laboratoire municipal de Petrograd.)

Au mois d'août 1913, la Commission sanitaire de la ville de Petrograd, alarmée par une épidémie de gastro-entérite aiguë qu'on supposait être de nature dysentérique, nous chargea d'étudier cette épidémie au point de vue bactériologique. Au point de vue clinique, l'affection, dans la grande majorité des cas, était caractérisée par des selles sanguinolentes très fréquentes, quelquefois des vomissements; le plus souvent, l'évolution en était assez bénigne. Dans d'autres cas, on avait affaire aux entérites aiguës aux allures cholériformes — vomissements, selles riziformes, crampes, cyanose et mort rapide. Vers la fin du mois de septembre l'épidémie prit fin, de sorte que le nombre de cas étudiés fut forcément très restreint (63 en tout); néanmoins, les données acquises nous semblent présenter un certain intérêt pour la bactériologie et l'épidémiologie des entérites infectieuses aiguës.

Disons, tout d'abord, que dans aucun des cas nous n'avons pu démontrer la présence, dans les selles des malades des bacilles dysentériques, soit typiques, soit pseudo-dysentériques. D'autre part, le sérum des malades, examiné à cet égard pendant la maladie ou même quatre à six semaines après, n'agglutinait pas, même au 1/25, le bacille de *Shiga-Kruse*, le bacille de *Flexner* et le b. Y. Force nous est donc de reconnaître que lesdites entérites n'avaient rien de commun avec la dysenterie vraie.

Par contre, dès le début de nos recherches, nous pûmes éta-

blir qu'il s'agissait d'un groupe assez disparate au point de vue bactériologique. Pour nous orienter dans la flore microbienne des déjections, nous pratiquions, d'une part, les ensemencements dans les conditions d'anaérobiose, d'autre part, les ensemencements d'un volume donné de déjections sur les plaques de gélatine, placées à l'air, ce qui nous donnait une idée assez précise du nombre de genres bactériens et de leurs rapports numériques. Pour mieux nous rendre compte de la nature des colonies, nous avons préparé un milieu de gélatine avec 1 p. 100 de lactose, colorée par la teinture de tournesol. Sur ce milieu, non seulement le groupe du *B. coli* et du *B. lactis aerogenes* était suffisamment caractérisé par la couleur rouge des colonies, mais encore divers autres genres formaient des colonies plus ou moins caractéristiques, ce qui constitue un certain avantage par rapport aux milieux électifs à agar, tels que celui de Drigalski, de Endo, etc. Enfin, dans un but d'enrichissement, nous pratiquions des ensemencements dans le bouillon (ou l'eau peptonée) et la bile, avec réensemencements sur les milieux solides au bout de vingt-quatre heures. Pour ne point laisser échapper les genres tels que le *Proteus*, nous faisions également des ensemencements en piqûre sur gélatine, suivant le mode recommandé par Metchnikoff.

Les ensemencements visant les genres sporogènes anaérobies restant stériles, nous concentrâmes notre attention sur les genres aérobies.

Dès lors, nous avons pu constater, dans un grand nombre de cas, le développement très intense sur les plaques de gélatine, à côté du *B. coli*, des colonies protéiformes. Ces colonies se chiffraient par millions pour 1 cent. cube de déjections et, dans un tiers des cas, s'y trouvaient à l'exclusion de tout autre genre, sauf le *B. coli*. Sur 63 cas, nous pûmes constater leur présence dans 24, soit 38 p. 100. Dans 4 cas, ce genre coexistait avec le *B. faecalis alcaligenes*; dans 2 cas, avec *B. cloacæ*; dans 2 autres, avec le *Streptococcus coli*. Dans le présent article, toutefois, nous laisserons de côté ces divers genres qui semblent, eux aussi, jouer un certain rôle dans la pathogénie des entérites aiguës et ne parlerons que du *B. proteus vulgaris*.

Les 24 cas dont il fut question se répartissent comme suit :

11 cas se rapportaient à l'affection qui simulait en tous points la dysenterie, 4 fois le *Proteus* fut trouvé dans le contenu intestinal des personnes ayant péri d'une affection cholériforme, 1 fois il fut isolé des selles riziformes d'un malade, 4 fois des selles liquides des malades avec une affection indéterminée, 4 fois des déjections des enfants atteints d'entérite suraiguë (1 enfant de vingt-cinq jours, 1 de quarante jours, 1 de trois ans, 1 de sept ans).

Il convient de signaler que, dans une autre série de recherches que nous avons eu l'occasion de pratiquer sur les déjections de 40 enfants de la Maternité en 1910, nous n'avons pu trouver ce genre une seule fois : le plus souvent même les déjections ensemençées dans la gélatine n'accusaient point de genres liquéfiantes.

Les 24 races isolées furent soumises à une étude détaillée, tant au point de vue des propriétés morphologiques et biochimiques, que par rapport aux sérums des animaux immunisés.

Au point de vue morphologique, toutes ces races se présentent sous l'aspect assez uniforme de petits bâtonnets, doués d'une grande motilité. Les résultats donnés par la coloration de Gram variaient quelquefois pour une seule et même race et n'étaient pas, en somme, très nets ; la plupart des races pourtant ne prenaient pas le Gram.

Les résultats des ensemencements sur les plaques de gélatine n'étaient pas toujours faciles à interpréter. Sur le milieu à 5 p. 100 de gélatine, la plupart des races formaient des colonies caractéristiques avec des prolongements articulés et tortueux, ayant une tendance à se séparer de la colonie-mère ; d'autres, au contraire, affectaient de préférence la forme simplement arrondie. Les différences étaient encore plus marquées sur le milieu contenant 40 p. 100 de gélatine, où l'on voyait la même race donner tantôt les colonies caractéristiques décrites par Hauser, tantôt les colonies arrondies à structure polycyclique, tantôt les colonies à dessin radiaire, entourées de prolongements blanchâtres sans structure apparente. (L'identité de ces colonies diverses, quant à leur nature, était maintes fois vérifiée par les subcultures sur divers milieux et les nouveaux ensemencements d'une colonie sur une nouvelle plaque de géla-

line). Ce polymorphisme des colonies nous semble tenir, avant tout, au degré de viscosité du milieu : moins la consistance du milieu est grande, plus les bacilles doués d'une aussi grande motilité émigrent facilement et forment des colonies erratiques. Or, si les plaques de 10 p. 100 gélatine sont abandonnées après l'ensemencement à une température chaude, qui ralentit la solidification, on voit se former les colonies à prolongements; si, au contraire, elles sont soumises à une solidification rapide, dans une glacière, on assiste à la formation des colonies rondes, nullement caractéristiques.

Ensemencées sur *gélatine en piqûre*, toutes les races produisaient une liquéfaction rapide en cupule ou en entonnoir. Il est à noter que certaines races formaient une espèce de *calamus scriptorius*, grâce aux stries latérales perpendiculaires à la tige, correspondant à la piqûre, mais cet aspect n'était nullement constant pour une seule et même race.

Le développement sur *agar* était très caractéristique et identique pour toutes les races. Après l'ensemencement dans l'eau de condensation ou même sur la surface (humide!) du milieu on voyait se former une couche transparente, diffuse, recouvrant toute la surface libre d'agar. Le plus souvent, cette couche offrait un dessin très élégant, rappelant les traces des vagues sur la plage. Les cultures exhalaient une odeur légèrement putride.

Le *lait* était régulièrement coagulé au bout de deux jours (sans formation d'acide) et subissait ensuite une peptonisation prononcée.

Quant à l'action de nos races sur *les sucres et les alcools*, nous avons étudié celle sur le glucose, le lactose, le maltose, le saccharose et la mannite.

Le *glucose* était fermenté par toutes les races avec formation d'acide et de gaz; la quantité de gaz est toujours considérablement moindre que pour le *B. coli*.

La *mannite* subit les mêmes modifications (1 seule race des déjections faisait exception).

Le *lactose* n'est point attaqué par le *Proteus vulgaris* : la production de gaz n'a jamais lieu, et la réaction reste constamment alcaline.

L'action sur le *maltose* n'est point la même pour toutes les

rares : une de nos races se refusait à faire fermenter ce sucre, tandis que 23 le décomposaient avec formation d'acide et de gaz. D'autre part, dans 5 cas, en réensemencant les déjections après un à trois mois de séjour dans le laboratoire, nous avons pu en isoler le *B. proteus* qui différait de la race isolée pendant le premier examen par l'incapacité de faire fermenter le maltose. Pour exclure l'hypothèse que dans ces cas il s'agissait d'un type différent, coexistant avec le premier ou bien représentant une souillure ultérieure, il suffit d'ajouter que dans deux de ces cas, nous avons pu constater directement la disparition de la propriété de faire fermenter le maltose chez les races conservées dans le bouillon pendant un mois.

L'action sur le *saccharose* est encore moins constante. De nos 24 races 7 seulement faisaient fermenter ce sucre avec la formation d'acide et de gaz; les 17 ne l'attaquaient point. Dans 2 cas nous avons pu isoler des déjections, 2 et 3 mois après le premier examen, des races qui ne faisaient point fermenter le saccharose, contrairement à celles qui avaient été obtenues au premier examen.

Quant à la *dulcité*, aucune de 6 races examinées à cet égard ne faisait fermenter cet alcool.

La *propriété indologène* était loin d'être pareille pour toutes les races. 7 races donnaient une réaction positive intense déjà au bout de vingt-quatre heures (notons en passant que 6 dans ce nombre faisaient également fermenter le saccharose), les 17 autres ne donnaient point de réaction d'indol même après six à sept jours.

L'*hydrogène sulfuré* était élaboré par toutes les races avec une énergie qui dépasse de beaucoup celle du groupe *B. coli* à cet égard : l'agar avec 0,1 p. 100 d'acétate de plomb devenait au bout de vingt-quatre heures tout noir, surtout si l'ensemencement était fait non pas en piqure, mais contre la paroi de l'éprouvette.

Toutes les races transforment énergiquement l'urée en ammoniacque : dès le lendemain on pouvait constater un dégagement intense d'ammoniacque de l'urine ensemencée, tandis que le papier tournesol rouge, approché à l'orifice de l'éprouvette contenant l'urine stérile ou bien ensemencée avec des bactéries du groupe du *B. coli* n'accusait aucun changement. Le *rouge neutre* est énergiquement réduit par toutes les races

du *B. proteus vulgaris* et devient d'un beau jaune; ailleurs nous avons déjà émis l'idée que ce caractère, considéré d'abord par Oldecop, Bulir et d'autres auteurs comme distinctif pour le groupe du *B. coli*, est surtout lié à la production d'ammoniaque et, partant, s'observe pour un grand nombre de genres bactériens (les bacilles du groupe *Subtilis*, les bactéries de putréfaction, etc.).

Toutes les races, cultivées dans du bouillon avec 0,1 p. 100 de nitrate de potassium, réduisaient les nitrates : l'addition d'une solution d'indol et de quelques gouttes d'acide sulfurique concentré colorait le liquide au bout de vingt-quatre heures en rouge intense, réaction qui révèle la présence des nitrites. Cette réaction pourtant ne s'obtient pas dans un milieu pauvre en nitrates, tel que le bouillon ordinaire (contrairement à ce qui a lieu, par exemple, pour le *B. fæcalis alcaligenes* ou le vibron cholérique). Cette différence nous semble due à la propriété du *Proteus vulgaris* de réduire les nitrites jusqu'à l'ammoniaque. En effet, en cultivant ce genre dans du bouillon additionné de 0,001 p. 100 de nitrite de potassium, nous pouvions constater la disparition des nitrites dès le lendemain. Ce n'est que quand la quantité des nitrites (préexistant dans le milieu ou formés aux dépens des nitrates) est relativement grande qu'on peut constater leur présence dans les cultures du *Proteus*, qui n'arrive pas dans ce cas à opérer leur transformation totale en ammoniaque.

Les milieux à esculine permettent de constater que le *Proteus vulgaris* ne décompose point ce glucoside. La formation du précipité noir (dû sans doute à l'action de l'hydrogène sulfuré formé sur les sels de fer, contenus dans le milieu) est totalement différente de la coloration noire intense, uniforme, due à la décomposition de l'esculine et à l'action de l'esculetine formée sur le fer. Il est à noter que le genre voisin du *B. proteus vulgaris*, *B. cloacæ Jordani* donne constamment cette dernière réaction. Enfin, quant à la propriété de se multiplier à 46° et faire fermenter les sucres à cette température, toutes les races ont donné les résultats positifs. Il s'ensuit de ces faits que le genre *Proteus* appartient au nombre relativement restreint des genres bactériens qui pourraient induire en erreur dans l'examen de l'eau par la méthode de Bulir visant le

B. coli, puisque tous les caractères de la réaction (fermentation de la mannite à 46° avec formation de gaz et d'acide, réduction intense du rouge neutre) se trouvent être les mêmes pour les deux genres. Il va de soi que l'examen plus approfondi (ensemencements sur les milieux solides, caractères des cultures) ne laisse subsister aucune trace de doute.

En étudiant nos races au point de vue sérologique nous pûmes voir, dès le début, qu'à cet égard elles n'étaient point identiques entre elles, mais devaient être rangées dans plusieurs groupes.

Nos résultats toutefois ont été beaucoup plus encourageants que ceux de Sidney Wolff, Cantu, Tsiklinsky et autres auteurs qui ne pouvaient obtenir que l'agglutination avec un sérum donné d'une seule race, à savoir celle qui a été utilisée pour l'immunisation.

Le sérum que nous appellerons A, obtenu à l'aide d'une race 10 isolée des déjections sanguinolentes d'un malade, agglutinait à la limite du titre 1/3000 7 autres races de diverses provenances : 32, isolée des déjections sanguinolentes d'un malade indologène et faisant fermenter le saccharose; 93, des selles d'un enfant de sept ans, ayant péri d'une entérite aiguë (et la race 97 de la même origine); 145, des selles en purée de pois; 213 et 214, obtenues des déjections des malades dont l'affection ressemblait à la fièvre typhoïde; 168, provenant d'un cas dysentérique; 294, isolée des selles d'un enfant malade de vingt-cinq jours. Notons que dans les cas où plusieurs races de la même origine étaient soumises à l'étude (dans certains cas nous en avons examiné jusqu'à 12), elles se trouvaient être du même type sérologique.

Il importe de signaler qu'au cours même de nos recherches sur les entérites nous avons pu, à trois reprises, isoler de l'eau de la Néva (ensemencement de 400 cent. cubes dans l'eau peptonée à 37°, réensemencement d'une anse de liquide au bout de vingt-quatre heures sur l'agar) trois races du *Proteus vulgaris* qui étaient agglutinées par notre sérum et jusqu'à la limite du titre; elles différaient pourtant de ce groupe par l'absence de la propriété de faire fermenter la mannite et le maltose.

Le sérum B, préparé à l'aide d'une race 125 (prise entre les

16 que le sérum A n'agglutinait point) isolée du contenu intestinal d'une personne morte d'une affection cholériforme, agglutinait à son tour au titre à 1/5000, outre la race homologue (et la race 131, provenant du même malade) 5 autres races : 31, isolée des selles riziformes; 57, des selles d'un enfant de trois ans atteint de gastro-entérite suraiguë; 82, des selles dysentériques; 171, des selles moulées d'un malade guéri d'une attaque dysentérique; 178, des selles sanguinolentes d'un malade. Ici encore il importe de signaler qu'au cours même de nos recherches nous avons pu isoler d'une gelée de charcuterie, ayant provoqué quelques cas de maladie chez les consommateurs, une race de *Proteus vulgaris*, 159, qui était agglutinée à 1/5000 par le sérum B.

Une race, appartenant au même groupe, 3.198, fut encore isolée de l'eau de la Néva; cette race différait des précédentes par la fonction indologène et la propriété de faire fermenter le saccharose. Le premier de ces caractères, nous le retrouvons encore chez la race 82 du même groupe; le second, chez la race anindologène 57.

Les races du groupe A n'étaient point influencées par le sérum B, même à la dilution 1/100; quant aux caractères morphologiques et biochimiques ils étaient, sauf quelques détails, identiques pour la grande majorité des races appartenant aux deux groupes.

Le sérum C fut préparé au moyen d'une des 10 races qui ne rentraient point dans les deux groupes précédents. Cette race 138 avait été isolée des selles liquides d'une malade et différait des types précédents par une intense fonction indologène et la propriété de faire fermenter le saccharose. Ce sérum C agglutinait au 1/5000, outre la race homologue, 4 autres races: 3, 29, 123, 183, obtenues des selles sanguinolentes des malades avec le tableau clinique de la dysenterie, et 1 race, 203, isolée des selles d'un nourrisson de six semaines, présentant les symptômes d'une entérite aiguë. Deux d'entre ces races étaient en tous points identiques à la race 138; les deux autres, en fait de caractères biochimiques, rentraient plutôt dans les groupes précédents (point de production d'indol, pas de fermentation du saccharose).

Signalons encore que nous avons eu l'occasion d'isoler d'un

produit de charcuterie (langue fumée) ayant provoqué les cas d'empoisonnement alimentaire une race du *B. proteus vulgaris*, identique en tous points (agglutinabilité, caractères biochimiques) à la race 138. Malheureusement, dans ce cas, il nous a été impossible de nous procurer les déjections des malades pour en pratiquer l'examen bactériologique.

Sur les races du groupe A et B, le sérum C restait sans action aucune. Restaient encore 5 races qui ne rentraient dans aucun de ces 3 groupes sérologiques. Une d'entre elles, 175, était à son tour employée pour la préparation du sérum que nous désignerons par la lettre D. Cette race était isolée des selles riziformes d'un malade qui souffrait d'une affection cholériforme; quant aux caractères biochimiques elle était en tous points identique aux races des groupes A et B. Ce sérum n'agglutinait point les 4 races inagglutinables par les sérums A, B et C, mais, par contre, fait inattendu, il agglutina à la limite du titre ($1/2.000$) 2 races du groupe B, 171 et 178 (plus 131 de la même origine que 125) et 1 race 203 du groupe C. Ce fait nous parut digne d'attention. Pour le tirer au clair, nous avons préparé encore un sérum E au moyen de la race 171, qui semblait constituer un trait d'union entre le groupe B et D. Le sérum E, en effet, semblait contenir des agglutinines multipartiellles, puisqu'il agglutinait presque à la limite du titre, soit $1/1.000$ (titre $1/2.000$) les races du groupe B, 125 (et 131), 171, 178 et la race 203 du groupe C, ainsi que l'unique race du groupe D, 175.

Pour nous assurer que la race 171 ne constituait point un mélange fortuit des types (voire même des genres), nous décomposions à plusieurs reprises une colonie en colonies-filles, en faisant subir encore à celles-ci le même traitement, mais toutes les colonies se trouvaient être agglutinables également par les deux sérums B et D. Enfin, bien que l'hypothèse du mélange dans chaque colonie de 2 et même 3 types différents, soit quelque peu artificielle, pour lever tous les doutes, nous avons étudié des individus isolés, par le procédé de Burri, *Einzellenkolonie*, le résultat ne changea point. Force nous fut ainsi d'admettre que la race 171 est bel et bien une race de transition entre les groupes B et D, autrement dit, contient des récepteurs partiels communs aux deux groupes.

Il en est de même pour la race 203 qui constitue un trait d'union entre les groupes C et D. Enfin la race 177, qui était agglutinée par le sérum D seulement au 1/200 et en même temps se laissait agglutiner par le sérum A au 1/500 (deux mois plus tard, même au 1/2.000) semble se rapprocher des groupes A et D.

Ces faits nous semblent de nature à appuyer les conclusions que nous avons déjà énoncées au sujet des vibrions cholériques :

1° Le défaut d'agglutinabilité d'une race par un sérum spécifique d'un genre bactérien n'exclut pas pour cette race la possibilité d'appartenir à ce genre ;

2° Tous les sérums, préparés au moyen de diverses races d'un seul et même genre, n'influencent pas indifféremment toutes les races de ce genre ;

3° Les races formant un groupe homogène par le fait de leur agglutinabilité spécifique ne sont pas toujours en tous points identiques entre elles.

Nous résumons les données ci-dessus dans le tableau ci-contre :

Il va de soi que la parenté de ces divers groupes, sérologiquement différents, constitue un fait important non seulement pour le diagnostic bactériologique, mais aussi bien pour la solution des problèmes d'épidémiologie. Citons un exemple : les races 29 et 171 ont été trouvées chez deux personnes qui habitaient ensemble et sont tombées malades l'une après l'autre. Il y avait donc lieu de supposer la contagion, mais la différence sérologique de deux races rendait l'interprétation difficile. Le trait d'union établi entre les deux groupes par la race 203 permet de supposer la mutation de la race 29. Ajoutons que cette race, conservée dans le laboratoire, a perdu, après deux mois, son agglutinabilité par le sérum C et que, d'autre part, trois mois après le premier examen, nous n'avons pu isoler des mêmes déjections que les races du *Proteus vulgaris* du type D.

Pour terminer, signalons les faits plaidant en faveur du rôle étiologique du *Proteus vulgaris* dans les entérites aiguës qui ont été objet de nos recherches.

Les preuves directes de ce rôle, il est vrai, nous manquent,

GROUPE A (race 10.)			GROUPE B (race 135)			GROUPE D (race 175)			GROUPE E (race 171)			GROUPE C (race 138)			
FONCTION INDOLOGÈNE — ; FERMENTATION DU SACCCHAROSE —															
N ^{os} DES RACES	PROVENANCE	FERM. DU MALTOSÉ	FERM. DU SACCCHAROSÉ	INDOL	N ^{os} DES RACES	PROVENANCE	MALTOSÉ	SACCCHAROSÉ	INDOL	N ^{os} DES RACES	PROVENANCE	MALTOSÉ	SACCCHAROSÉ	INDOL	
10	Déjections des malades.				31	Déjections des malades.	+			125	Déjections des malades.	+		+	
32				+	57			+		131			+		+
93			+		82			+		171			+		+
97			+		125			+		175			+		+
145	Eau de Néva.				131	Gelée de charcuterie.	+			178	Langue de bœuf fumée.	+		+	
168					131			+		178			+		+
213					171			+		203			+		+
214					178			+		203			+		+
204	Eau de Néva.				159	Eau de Néva.	+					+			
2932								+							
3125					3198			+							
3150							+								

(*) Les races dont les numéros sont imprimés en gros caractères sont des races de transition entre les différents groupes.

(*) Les races dont les numéros sont imprimés en gros caractères sont des races de transition entre les différents groupes.

puisque, dans aucun des cas où nous avons pu nous procurer le sérum des malades ou des convalescents, nous n'avons pu constater l'agglutination de la race homologue même à 1/25 par ledit sérum, bien que la fonction agglutinogène de ces races fût attestée par l'effet rapide de l'immunisation des lapins. Mais il est permis de croire que la localisation du *Proteus* dans l'intestin et la brièveté de la maladie constituaient dans ces cas des conditions défavorables pour l'élaboration des anticorps antiinfectieux.

On sait, d'autre part, que certains auteurs ont pu constater chez les malades, dont les excréments contenaient le *B. proteus vulgaris*, un pouvoir agglutinogène du sang assez élevé (Klieneberger, Grossberger, Pfaundler, Lannelongue et Achar, Landsteiner, Levy et Bruns, etc.). Dans certains cas d'« empoisonnement alimentaire » on a pu trouver ce genre aussi bien dans la viande incriminée que dans le tractus gastro-intestinal des malades (Glucksmann, Wesenberg). Les recherches de Metchnikoff et de ses élèves l'ont conduit à attribuer à ce genre les entérites cholériformes des petits enfants. L'énumération d'autres affections où il y avait lieu de considérer le *Proteus vulgaris* comme agent pathogène constituerait une longue liste.

Dans nos cas, la fréquence du *B. proteus vulgaris* dans les selles des malades, ainsi que leur présence en très grand nombre, concurremment avec l'absence des autres microbes capables d'expliquer l'origine de la maladie, plaident en faveur de leur rôle étiologique. Enfin, dans les expériences sur les animaux, les races étudiées révélaient une assez grande virulence; 1 anse de culture sur agar, introduite dans la cavité péritonéale, tuait les cobayes de 150 à 200 grammes en vingt-quatre heures (l'introduction des cultures *per os* restait sans effet).

Les faits exposés nous semblent autoriser à admettre que le *B. proteus vulgaris*, pénétrant dans le tractus gastro-intestinal de l'homme, soit avec les produits alimentaires, soit avec l'eau souillée, est susceptible de provoquer des gastro-entérites aiguës pouvant simuler le paratyphus, la dysenterie et même le choléra.

CAMPAGNE
D'EXPÉRIMENTATION DE LA MÉTHODE BIOLOGIQUE
CONTRE LES *SCHISTOCERCA PEREGRINA*

DANS LA RÉGION
DE BOUGZOUL-MSILINE, COMMUNE MIXTE DE BOGHARI
(DÉPARTEMENT D'ALGER)

MAI - JUIN 1915

par MUSSO.

(Institut Pasteur d'Algérie.)

L'expérimentation de la méthode de d'Hérelle pour la destruction des Sauterelles par le *Coccobacillus acridiorum* a été effectuée en 1915, pour le département d'Alger, dans la Commune mixte de Boghari, au lieu de ponte de Bled-Msiline (carte, p. 321).

Dans cette région, les pontes ont eu lieu au début du mois d'avril. Une température assez fraîche, accompagnée de pluies fréquentes, s'est maintenue pendant la majeure partie de l'incubation. Beaucoup de grappes ovigères ont été parasitées et j'ai constaté surtout la présence de l'*Idia lunata*, Fabricius ou *fasciata*, Meigen, qui a réduit dans une très notable proportion le nombre des éclosions. Ces éclosions ont été assez tardives. Les premières ont été accusées le 20 mai, mais la vérification des mues a indiqué plus tard que les toutes premières éclosions devaient remonter au 15 mai.

Le lieu de ponte de Bled-Msiline est constitué par plusieurs taches très irrégulières comme étendue et comme densité.

Le 23 mai et le 24 mai, les éclosions étant très avancées, j'ai pu constater que les taches de pontes étaient localisées sur le pourtour d'un polygone *abcc'd'de* compris entre Bordj-Msiline et la Daya.

Les taches comprises entre *a* et *b* et entre *d* et *e* se sont réunies en une bande qui a pris la direction ouest et a été détruite par le feu auprès des puits de Bordj-Msiline qu'elles menaçaient.

Les taches comprises entre *b* et *c*, *c* et *c'* ainsi que celles situées à l'est de la Daya se sont réunies pour former une bande qui a pris la direction nord-nord-ouest et a été également détruite par le feu près des caravansérails de Boughzoul.

La tache *d*, la plus étendue et la plus dense de ce lieu de ponte, a donné naissance à une très forte bande qui a pris la direction sud-ouest et que les circonstances m'ont fait choisir pour mon expérience.

Enfin une autre tache moins étendue et de densité très faible *d'*, donna naissance à une autre bande un peu plus tardive et qui suivit à peu près le même itinéraire que la bande D, en arrière et un peu à gauche de celle-ci.

Entre la tache D et Bordj-Msiline existent trois autres taches de ponte de 8 à 16 hectares de superficie chacune qui ont été labourées à la charrue arabe. Le nombre des éclosions a été considérablement diminué dans ces taches ainsi traitées et presque réduit à néant.

ITINÉRAIRE DE LA BANDE DE CRIQUETS ATTAQUÉE (BANDE D).

Issue, entre le 15 et le 25 mai, de la plus grosse tache du lieu de ponte de Bled-Msiline, elle a pris, dès les premiers jours de sa marche, une direction sud-ouest qui n'a presque pas varié pendant les 50 jours environ de son évolution.

Pour éviter la contamination des puits ou rûirs servant à l'alimentation des indigènes, et la destruction de cultures, cette bande, de densité trop élevée pour une expérience, fut partiellement détruite dans les tout premiers jours de son parcours par le brûlage de certains secteurs.

Au moment où j'ai été en mesure de lui appliquer le traitement biologique, elle constituait une troupe de 2 kilomètres de front sur 1 kilomètre de profondeur environ comprenant approximativement 60.000.000 d'individus.

A partir de ce moment, la bande D passe du douar Bougzoul dans le douar Chabounia et ne subit plus aucun traitement mécanique.

Malgré cela la bande principale D se divise en un certain nombre de bandes secondaires à la suite d'obstacles naturels qu'elle rencontre très obliquement à sa direction générale. Elle traverse d'abord la route et passe peu à peu en totalité de la gauche sur la droite. La plus grande partie traverse également le Chélif. La partie la plus à droite franchit en outre une série de rigoles parallèles au cours du Chélif qui se formèrent à la suite de fortes pluies d'orages et ne persistèrent que deux ou trois semaines.

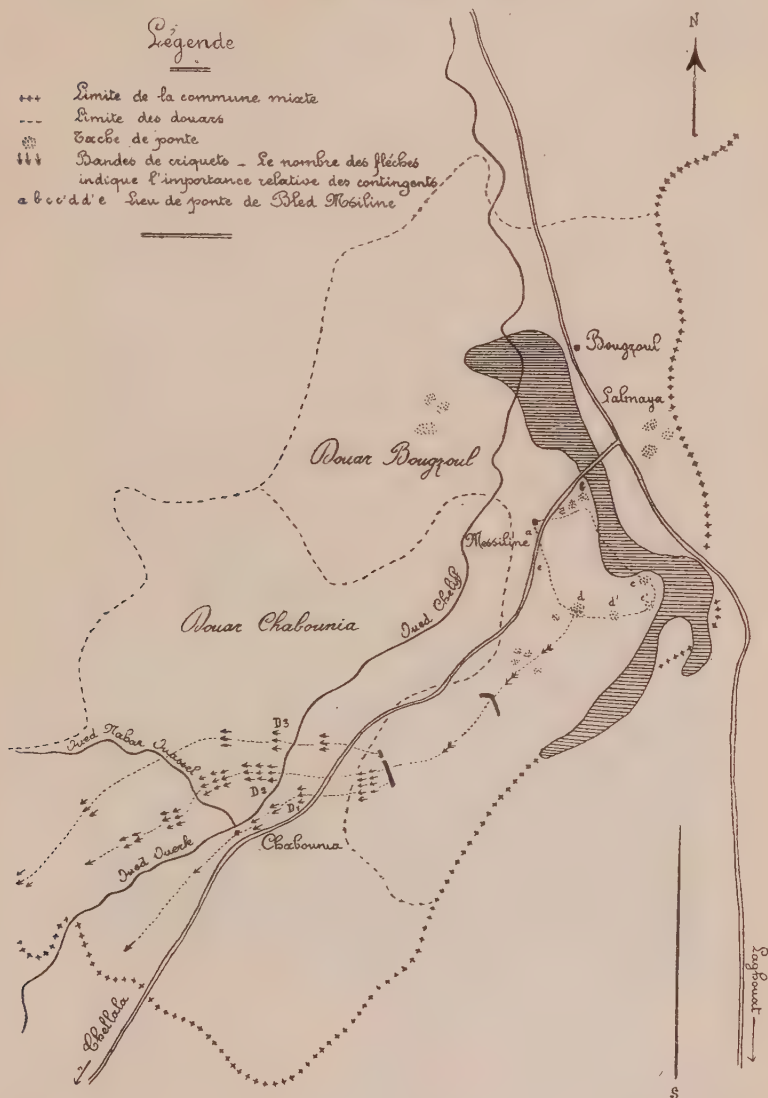
En résumé, vers le 13 juin, la bande principale D se divisait en 3 bandes accessoires :

1° *Bande D1* formée de 1/3 environ de D constituée par l'aile gauche et qui continua sa route vers le Sud-Ouest entre le chemin vicinal de Chellala et la rive droite du Chélif puis de l'oued Ouerk.

2° *Bande D2* formée par les 3/5 environ de D constituée par le centre et qui continua sa route vers le Sud-Ouest sur un front assez étendu de 1 à 2 kilomètres environ sur la rive gauche du Chélif puis de l'oued Ouerk.

3° Enfin la *bande D3* formée du dernier cinquième environ de D et repré-

sentant l'aile droite. Cette partie s'est écartée de la direction générale sud-ouest pour franchir à peu près perpendiculairement les rigoles parallèles au



Chélib qui lui faisaient obstacle vers l'Ouest puis revint par un itinéraire courbe vers le point où D2 prit son vol.

Influence des mûes sur la marche des criquets. — Je n'ai pas remarqué de temps d'arrêt sensible pendant les premières

mues (du premier au cinquième stade inclus). Au contraire, pendant les vingt jours suivants, la distance parcourue fut beaucoup plus faible : 10 kilomètres environ avec des temps de ralentissement très marqués aux moments de la dernière mue (sixième stade) et de la métamorphose.



FIG. 1. — Rassemblement des criquets jeunes, le soir, au pied des touffes de Harmel (Douar Bougzoul).

Plantes mangées par les criquets. — La flore de la steppe offre, aux criquets, une pâture variée.

Les plantes qui ont été préférées par eux sont :

Dans la première partie du parcours (douar Bougzoul) :

1° Le *Peganum harmala* L., ou Harmel des Arabes (Ruta-

cées). Cette plante contient plusieurs alcaloïdes toxiques et est connue comme un poison par les populations indigènes dont les troupeaux s'abstiennent de brouter l'Harmel. Malgré cela, les criquets dévorent cette plante de préférence à toutes les autres et n'en sont nullement incommodés.

2° La *Salsola vermiculata* L. (Salsolacées).

3° L'*Artemisia herba-alba* ou Chih des Arabes (Composées).

4° Le Gtaf des Arabes : *Atriplex halimus* (Chénopodiacées).

5° L'*Anabasis articulata* (Salsolacées.)

6° Le *Noxa spinosissima* (Salsolacées.)

7° Enfin un *Tamarix*, poussant au bord des rivières.

Dans cette région les plantes préférées par les Acridiens après l'Harmel ont été le Tamarix puis le Gtaf.

Aspersions de cultures virulentes. — C'est au cours des divers itinéraires indiqués ci-dessus que les trois bandes reçurent des pulvérisations de cultures exaltées du *Coccobacillus acridiorum* et toutes trois d'une façon différente, comme je l'expose plus loin.

D1 reçut plusieurs traitements successifs qui furent suspendus avant la fin de la complète évolution.

D2 reçut plusieurs traitements espacés jusqu'à la fin de son évolution.

D3 reçut un seul traitement à l'époque moyenne de son évolution. La vitesse de cette bande fut irrégulière. Dans les vingt premiers jours les criquets parcoururent 22 kilomètres environ, c'est-à-dire presque toute la distance qui sépare Msiline de Chabounia.

Exaltation du virus au laboratoire. — Pendant que des jalonnements quotidiens me permettaient de suivre ainsi la marche des criquets, je procédais dans le laboratoire à l'exaltation du virus, soit par des passages directs de criquet à criquet, soit par des passages alternés sur criquet et sur gélose.

Au cours de ces passages, j'ai constaté une exaltation de virulence assez rapide abaissant la durée de la maladie de treize heures à moins de quatre heures.

J'ai constaté qu'il est préférable de ne pas chercher à augmenter trop considérablement la virulence du coccobacille et de diluer le produit d'inoculation de plus en plus, à mesure que la virulence augmente, pour éviter les phénomènes d'intoxication.

Mode de contamination des bandes. — La contamination initiale des bandes de *Schistocerca peregrina* par le *Coccobacillus acridiorum* a été obtenue au moyen de pulvérisations de bouillonensemencé depuis trente-six ou quarante-huit heures au maximum.

Les pulvérisations ont toujours été effectuées le soir au moment du coucher du soleil et lorsque les criquets étaient bien groupés sur les buissons.

Quelle que fût la plante ayant servi aux pulvérisations, la partie imprégnée de culture était toujours préférée au reste. Il est probable que l'odeur et la saveur animales du bouillon excitent beaucoup l'appétit du criquet.

TRAITEMENT DES BANDES ET RÉSULTATS OBTENUS.

Bande D3. — Ce n'est que cinq jours après une pulvérisation de 16 litres de bouillon que je pus constater une mortalité évidente, 500 ou 1.000 mètres environ en arrière du front de D3. Sur une étendue approximative de 20 hectares, on pouvait constater la présence de un à plusieurs cadavres (4 au maximum) au pied de beaucoup de touffes de Salsolacées.

Les deux jours suivants le nombre de cadavres trouvés fut moindre et devint ensuite insignifiant.

Cette bande D3 ne reçut plus ensuite aucune pulvérisation et l'épizootie qu'elle avait manifestée d'une façon très nette pendant ces premiers jours disparut rapidement sans que le nombre des individus qui la constituait fût sensiblement diminué.

Bande D1. — Cette bande occupant elle aussi 30 à 40 hectares en pleine marche fut infectée par des pulvérisations, répétées tous les deux jours, d'environ 2 litres par hectare de criquets aux 4^e et 5^e stades.

Huit jours après la première pulvérisation, on pouvait constater la présence de cadavres sur le parcours de la bande. Leur nombre d'abord assez restreint augmenta beaucoup les jours suivants. Ces cadavres se trouvaient toujours assez loin, à 500 mètres environ en arrière du front.

Tous ces cadavres ou les criquets trouvés malades sur le

terrain et qui mouraient au bout de deux ou trois jours au laboratoire présentaient les symptômes de paralysie de l'infection coccobacillaire, mais ils ne présentaient pas tous la goutte fécale plus ou moins colorée. A la période la plus active de l'épizootie j'ai trouvé jusqu'à 84 p. 100 parmi les morts ou les malades ne présentant que les phénomènes paralytiques sans

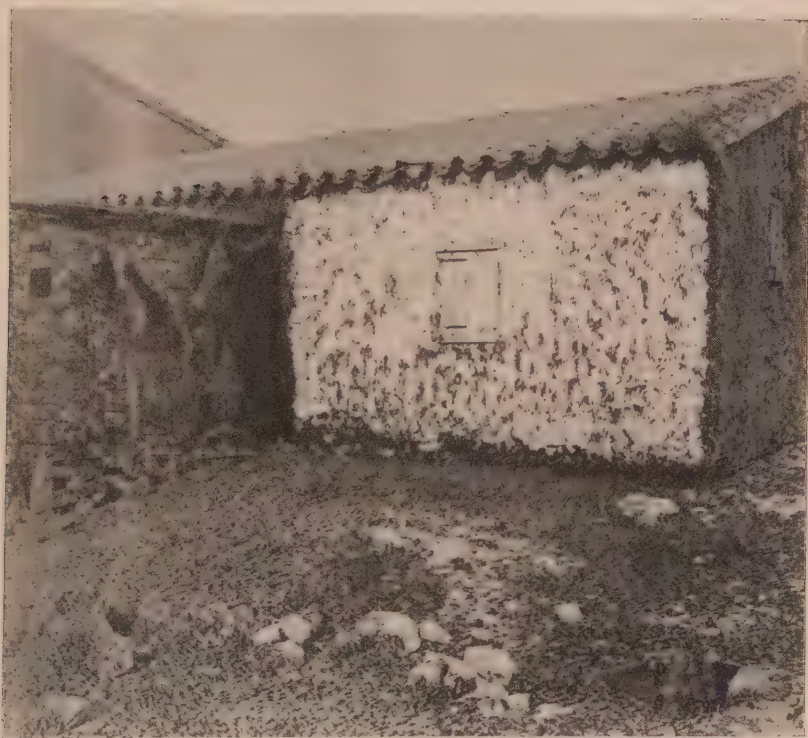


FIG. 2. — Traversée de Chabounia par la bande de criquets D1.

gouttes fécales ; ce qui permet de croire que sur le terrain, comme dans les expériences de laboratoire, à partir d'une certaine virulence et d'une certaine quantité de virus absorbée, la maladie et la mort sont dues plutôt à l'intoxication qu'à l'infection.

La mortalité s'est maintenue, non seulement pendant la durée des pulvérisations, mais encore une dizaine de jours après leur cessation. Au bout de ce temps le nombre de cadavres ou de malades a décréu rapidement.

Cette bande a été notablement diminuée par l'épizootie coccobacillaire mais n'a pas été complètement détruite. Une semaine après la disparition de la mortalité évidente, le nombre des survivants représentait le tiers ou la moitié environ de l'effectif primitif.

Une bande D' qui n'avait jamais subi le traitement biolo-



FIG. 3. — Début du vol des sauterelles (Douar Chahounia).

gique, a présenté une mortalité sensible après avoir été en contact avec la bande D1 traitée.

Il y a donc eu un phénomène de contamination bien net d'une bande saine par une bande malade. Dans ce cas également, la mortalité a rapidement décliné.

Bande D2. — Elle représente la partie moyenne comprenant les $\frac{3}{5}$ de la bande primitive D. Elle a été infectée par le Coccobacille de d'Hérèlle au moyen de pulvérisations de 135 litres

de culture pour une superficie de 120 hectares environ couverte par les criquets en marche.

Les pulvérisations ont été ensuite supprimées afin de se rapprocher des conditions normales d'application pratique de la méthode et parce que les criquets commençaient à opérer leur métamorphose.

La mortalité a été assez faible dans le trajet parcouru entre la première et la deuxième pulvérisation.

Mais un fait intéressant a pu être observé au passage de l'oued Nahar Ouassel par cette bande.

La même bande eut à traverser successivement deux cours d'eau : le Chélif avant le traitement biologique, puis l'oued Nahar Ouassel (moins important) après le traitement biologique.

Alors que le premier passage s'était effectué avec la plus grande facilité et sans perte aucune pour la bande, une partie très importante des criquets se noya lors du second passage de la rivière.

Cette mortalité ne peut être attribuée qu'au traitement biologique, soit que ce traitement ait diminué la vigueur des criquets, soit que l'immersion assez prolongée des criquets dans l'eau froide ait favorisé le développement de la maladie.

Ce qui restait de la bande D2, après son passage de l'oued Nahar Ouassel, fut rapidement décimé au moyen des pulvérisations répétées que je pratiquais sur elle. La mortalité a été considérable pendant la durée des pulvérisations et quatre ou cinq jours après. Finalement, la bande D2 était réduite à 15 p. 100 environ de son contingent initial et ne couvrait plus guère qu'un demi-hectare.

Après la cessation des pulvérisations, le nombre de criquets morts trouvés matin et soir sur le terrain était de plus en plus faible, surtout au moment où la majeure partie des Acridiens passa à l'état de Sauterelle parfaite.

Bande témoin. — Enfin une autre bande de criquets provenant de la commune mixte de Chellala et se dirigeant vers l'ouest-sud-ouest a pu servir de témoin aux quatre bandes D1, D2, D3 et D' en expérimentation.

N'ayant reçu aucun traitement biologique et n'étant jamais entrée en contact avec une bande contaminée, elle n'a présenté aucune mortalité.

En résumé : Les conditions dans lesquelles une bande importante de criquets a évolué dans les régions de Msiline et de Chahounia ont été particulièrement favorables à l'observation de l'infection du *Schistocerca peregrina* par le *Coccobacillus acridiorum*.

La bande a pu être suivie pas à pas et jalonnée quotiennement pendant les cinquante jours environ de son évolution.

Grâce à l'absence presque complète de cultures dans le steppe, la destruction mécanique de cette bande a pu être réduite au strict minimum dans la première partie de son évolution et totalement suspendue dès que le traitement biologique a pu être appliqué.

Elle a pu enfin parcourir son itinéraire complet sans se rencontrer ni se mélanger avec aucune autre bande d'Acri-diens.

ENSEMBLE DES RÉSULTATS.

Les résultats obtenus cette année, dans le département d'Alger, au cours des essais d'infection coccobacillaire du criquet pèlerin, nous indiquent :

I. — Que l'infection peut être facilement communiquée, après exaltation du virus, aux criquets de l'espèce *Schistocerca peregrina*.

II. — Que cette infection, transmissible d'individu à individu et même de bande à bande, peut détruire un nombre considérable de criquets.

III. — Que ces résultats très intéressants au point de vue théorique n'ont plus qu'une importance relative au point de vue pratique :

1^o Parce que la mortalité due à l'épizootie n'a pas été immédiate et a exigé au contraire un délai de deux à cinq jours pour se déclarer.

2^o Parce que la destruction des criquets par cette méthode n'a pas été complète. L'importance de la mortalité a été sensiblement proportionnelle à l'intensité du traitement dans les bandes D1, D2 et D3. Dans les trois expériences, l'épizootie tend vers une extinction plus ou moins rapide selon que le traitement est suspendu plus ou moins vite.

Cette extinction doit être attribuée plutôt à un défaut de

contamination qu'à une immunité, puisque l'inoculation directe du Coccobacille tue 20 sur 24, c'est-à-dire sensiblement 80 p. 100 des survivants. Elle peut s'expliquer :

a) par les mœurs mêmes du criquet pèlerin, car si, d'une part, son acridiophagie est favorable à la propagation de l'épizootie, d'autre part, son activité ambulatoire y est contraire. En effet un criquet porteur de germes ralentit sa marche dès le début de la maladie et se trouve rapidement distancé par le front qui constitue la partie de beaucoup la plus importante de la bande. Au moment où il est assez malade pour devenir la proie de ses congénères, il n'offre plus guère de chances de contamination que pour la minorité de la bande restant derrière lui.

b) par les nombreuses causes de disparition des porteurs de germes. Les criquets malades se laissent plus facilement détruire par les moyens mécaniques ou noyer dans les Oueds que les criquets sains. De plus ils sont une proie plus facile pour leurs ennemis naturels : Oiseaux, Scolopendres, etc.

c) Par l'exaltation progressive du virus sur le terrain grâce à laquelle une proportion notable de criquets meurent d'intoxication avant que la maladie puisse se développer chez eux et devenir contagieuse.

CONCLUSIONS.

La méthode biologique doit trouver une place dans l'organisation générale de la lutte contre les criquets :

1° A titre de procédé principal employé comme première défense de la colonie dans les parties désertiques ou semi-désertiques et dans toutes les régions où la main-d'œuvre indigène est rare et où il n'y a pas de récolte immédiatement menacée.

2° Au contraire, à titre de procédé accessoire devant laisser subsister tous les autres moyens de défense dans les régions où la main-d'œuvre est suffisante, où le matériel est facilement transportable ainsi que dans les localités où des récoltes sont directement menacées.

En terminant cette note je suis heureux de remercier M. l'administrateur De Chelle (de Boghari), pour toutes les facilités qu'il n'a pas cessé de me donner pendant toute la durée de l'expérience.

SUR LES TÉTANOS POST-SÉRIQUES ET EN PARTICULIER SUR LE TÉTANOS SANS TRISMUS

par le Dr MONTAIS (des Lilas),

Aide-major de 1^{re} classe. Hôpital temporaire 18, Poitiers.

La sérothérapie préventive appliquée aujourd'hui à la presque totalité des blessés a supprimé à peu près le tétanos commun, si grave et si fréquent au début de la guerre ; pourtant on observe encore quelques cas de tétanos survenant malgré le sérum.

M. Borrel, qui a bien voulu s'intéresser à notre travail, les a appelés tétanos post-sériques et a montré qu'ils doivent être bien distingués du tétanos des sujets non injectés (1).

Comprenant la majorité des cas de tétanos observés dans les circonstances actuelles, les tétanos post-sériques constituent une famille à part avec sa pathogénie spéciale, son tableau symptomatique et surtout son pronostic tout particulier.

Loin de témoigner de l'insuffisance du sérum préventif, ils nous donnent au contraire les preuves les plus variées de son efficacité : *c'est la présence de l'antitoxine et son action qui commandent toute la maladie*, et c'est d'après les effets plus ou moins marqués de la protection sérique que nous classerons ces tétanos. Leur étude montre qu'ils s'écartent d'ordinaire du type classique d'autant plus qu'apparaissant plus tôt après le sérum, ils en portent l'empreinte plus marquée. Une première classe comprendra les cas les plus profondément modifiés, ce sont naturellement les cas les plus précoces ; deux groupes dans cette classe : *les tétanos strictement localisés à la région blessée et sans aucune trace de trismus pendant toute leur évolution*, et *les tétanos débutant par la région blessée mais avec trismus secondaire et tardif*.

Les premiers seuls méritent le nom de *tétanos localisé* sous

(1) *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 6 mai 1916.

lequel nous les désignerons : ils apparaissent presque exclusivement au cours du premier mois, parfois leur incubation se réduit même à quelques jours. Les cas du second groupe sont du *tétanos à début localisé* : plus fréquents et plus tardifs, ils se montrent surtout au cours des deux premiers mois.

La seconde classe comprend tous les *tétanos à trismus d'emblée*, moins déformés par l'injection préventive parce qu'ils apparaissent plus longtemps après elle : on n'en trouve guère avant le deuxième mois; deux groupes également dans cette classe, le premier qui embrasse la plupart des cas post-sériques est composé de tétanos rappelant la forme classique mais plus ou moins altérée et atténuée; enfin le dernier groupe est formé des cas où tout effet d'atténuation est épuisé et où reparait la forme ordinaire avec toute sa régularité et aussi sa gravité.

Il est bien évident que la période d'apparition optima que nous avons indiquée pour chaque forme n'est qu'approximative, trop de facteurs à date indéterminée y participant et avant tout le début de la production de toxine qui peut varier de plusieurs mois comme l'indiquent les cas de tétanos par réinfection étudiés par MM. Bérard et Lumière (1), lesquels peuvent survenir chez d'anciens blessés à la suite d'une intervention chirurgicale secondaire.

L'antitoxine injectée s'use assez vite spontanément et beaucoup plus vite quand elle doit résister à une production de toxine précoce et abondante. D'où l'apparition exceptionnelle, dès le premier mois, de tétanos où l'antitoxine se montre complètement épuisée, dès le 17^e jour même chez un sujet de M. Mauclair (2) qui avait pourtant reçu deux doses de sérum. MM. Bérard et Lumière ont cité des cas d'épuisement encore plus rapide.

Aussi exceptionnel mais en sens inverse, est le cas de MM. Rauzier et Estor, rapporté plus loin, de tétanos survenu plus de trois mois après l'unique injection de sérum et présentant des signes encore très nets de la protection sérique; la plaie, il est vrai, avait été légère et peu infectée, elle était cicatrisée depuis longtemps.

(1) *Bull. Acad. Méd.*, 31 août 1915, 16 mai et 30 mai 1916.

(2) *Bull. et Mém. de la Soc. de Chirurgie*, 1903.

Enfin, la date de l'injection préventive et la dose employée sont souvent impossibles à préciser après coup : parfois le blessé a dû attendre plusieurs jours son injection et la dose en a pu être réduite à 5 et même à 2 cent. cubes, sans qu'il en soit fait mention dans sa fiche.

Le tétanos sans trismus est une nouveauté pathologique (le cas le plus ancien, celui de Curtillet et Lombard, date de trois ans), c'est une création de la sérothérapie préventive qui en est, comme nous le verrons, le facteur essentiel et constant. Nous avons pu en rassembler vingt et une observations que nous citerons sommairement, rangées à peu près suivant la longueur de l'incubation (dans tous ces cas la dose préventive avait été de 10 cent. cubes).

OBSERVATION CURTILLET et LOMBARD (*Soc. Chir.*, 22 janvier 1913). — Un enfant de neuf ans pesant 23 kilogrammes se fit une fracture compliquée très infectée de l'avant-bras gauche, fragments osseux souillés de terre; il reçoit immédiatement 10 cent. cubes de sérum. Début au 6^e jour par quelques secousses musculaires, tétanos très net le 7^e jour, caractérisé par contracture permanente de tout le membre supérieur gauche étendue finalement au sterno-mastoïdien et au grand pectoral droits. Les secousses spasmodiques surajoutées persistent pendant une semaine, la contracture s'éteint au bout de six semaines. A partir du 8^e jour, sérothérapie antitétanique, sur l'avis de M. Ed. Sergent, directeur de l'Institut Pasteur d'Alger.

OBS. II de notre mémoire (*Ann. Inst. Pasteur*, août 1915), qui en contient quatre cas, analysé in *Presse Médicale*, 9 mars 1916). — Le soldat Chard... présente à la face postérieure des cuisses 4 sétons profonds par balle très infectés, dégâts musculaires sérieux par attrition particulièrement à la cuisse gauche. Sérum au bout de trois jours; deux jours après le pied gauche est fixé en équinisme.

Progressivement, contracture intense avec secousses, étendue en quelques jours à tout le membre inférieur gauche et ensuite, quoique moins intense et moins durable, à la paroi abdominale et au membre inférieur droit. Enfin, symptômes inquiétants, polypnée, tachycardie, sueurs qui persistent trois semaines. Température élevée au début seulement, peut-être liée à l'infection des plaies. La contracture fixe dura plus de deux mois et demi. Finalement pied bot équin gauche définitif par rétraction musculaire.

POZZI (*Acad. Méd.*, 9 novembre 1915). — Un soldat atteint de plaies osseuses très infectées du tarse gauche est injecté au bout de trois jours. Deux jours après, début par contracture avec spasmes extrêmement douloureux qui s'étendent en une semaine à tout le membre inférieur gauche, ensuite au membre inférieur droit quoique plus légèrement. Le 11^e jour, seconde injection de 10 cent. cubes, le 15^e jour, amputation sus-malléolaire; malgré tout, le tétanos suit son cours, il n'était pas encore complètement éteint au bout de deux mois, la contracture en flexion du genou persistait encore.

LAVAL (*Acad. Méd.*, novembre 1915) : Obs. I. — Soldat atteint d'éclats d'obus multiples notamment à la jambe gauche, injecté 48 heures après; au 8^e jour, début d'un tétanos limité au membre blessé, membre en bois du pied au bassin, guéri en trois semaines.

LAVAL : Obs. II. — Blessures face externe de la cuisse et région rétro-trochantérienne droites, injecté 14 heures après, début au 9^e jour annoncé depuis plus de trois jours par vives douleurs dans le membre blessé, tétanos caractérisé par crampes très douloureuses étendues du pied au bassin, guéri en 15 jours.

BARNSEY et MERCIER : Obs. VI de la communication à l'*Acad. Méd.*, 23 mars 1915. — Large plaie du bras droit par balle, 10 cent. cubes de sérum intraveineux au bout de 4 jours. Après 11 jours d'incubation, tétanos caractérisé par contracture et secousses localisées au membre blessé; très amélioré au bout d'une semaine par chloral intraveineux avec sérothérapie.

MONOD (*Acad. Méd.*, novembre 1915). — Plaie très étendue du bras droit par balle. Injecté 50 heures après. Amputation le 9^e jour pour gangrène. Le tétanos débute au 14^e jour par des élancements et mouvements spasmodiques incessants du moignon, extrêmement douloureux; guéri en un mois.

Obs. I de notre mémoire déjà cité. — Très nombreuses blessures avec corps étrangers du membre inférieur gauche. Injecté au 4^e jour. Après incubation de 13 jours, tétanos atténué, caractérisé par crampes prolongées étendues à tout le membre blessé, survenant à l'occasion de tous les mouvements ou contacts locaux; dans l'intervalle persiste de la raideur incomplète et de l'hypertonie musculaire qui mirent cinq mois à disparaître.

Obs. III, même mémoire. — Plusieurs plaies par éclats d'obus au tiers inférieur de la jambe gauche, très infectées. Injecté au bout de 40 heures. Au 24^e jour, début d'un tétanos intense strictement localisé au membre blessé qui devient d'une dureté ligneuse du bassin aux orteils. La contracture persista deux mois laissant à sa suite un certain degré d'équinisme du pied et de flexion du genou par rétraction musculaire.

Obs. IV. — Éclat d'obus entré dans le ventre à 4 doigts à droite de l'ombilic et fixé dans la paroi lombaire droite, au niveau de la troisième apophyse transverse. Injecté au bout de 3 jours. Début le 10^e jour d'un tétanos de la paroi lombo-abdominale droite avec participation atténuée du côté opposé et de la racine de la cuisse droite. Mélange d'opisthotonos et pleurosthotonos limités à la région lombaire; les secousses spasmodiques rythmées de la paroi abdominale contracturée figurent un pseudo-hoquet interminable, elles disparaissent au bout d'une dizaine de jours, la contracture persista trois semaines.

M. ROUTIER a communiqué à l'*Acad. Méd.*, novembre 1915, entre autres faits, trois cas de tétanos localisé à un membre inférieur blessé (Obs. III, IV et VI). La date de l'injection préventive n'est pas précisée, l'incubation fut de trois à quatre semaines. Le blessé de l'observation III mourut en une semaine. Les deux autres guérèrent l'un en trois semaines, le dernier en dix jours.

M. RENÉ LE FORT (de Lille) a rapporté trois observations assez semblables (*Acad. Méd.* 17 août 1915) d'accidents pseudo-tétaniques chez des blessés

atteints d'éclats d'obus siégeant au contact des troncs nerveux du membre inférieur. Tous ces blessés avaient été injectés, le premier au bout de trois jours, les deux autres sans date. Les accidents débutèrent respectivement 8 jours, 3 semaines et 12 jours après la blessure, accidents caractérisés par contracture avec secousses convulsives du membre blessé, symptômes qui, chez le troisième patient, s'étendirent au membre opposé sans dépasser la ceinture. Dans tous les cas ces symptômes s'améliorèrent, les secousses d'abord, quelques jours après l'ablation des corps étrangers irritant les nerfs; la contracture persista plus longtemps, jusqu'à six semaines chez le troisième patient. L'auteur avait pensé au tétanos, mais il abandonna ce diagnostic en constatant que les spasmes ne dépassèrent pas la ceinture, que le trismus et la raideur de la nuque restèrent absents et que les blessés guérirent bientôt à la suite de l'ablation des corps étrangers.

Pourtant le temps de l'incubation, l'allure et la durée respective des symptômes ainsi que la notion d'une injection préventive permettent d'affirmer qu'il s'agit bien là de tétanos localisé.

VINCENT et WILHELM (*Presse Méd.*, 17 janvier 1916). — Fracture compliquée de cuisse par éclat d'obus. Injecté sans date. Début au bout de 10 jours par crampes de la cuisse fracturée, puis contracture du membre blessé propagée au membre opposé, rétention d'urine, polypnée, mort en 24 heures dans le coma.

MÉRIEL (*Soc. Chir.*, 2 février 1916). — Tétanos strictement localisé au membre inférieur gauche blessé. Injecté sans date. Après 10 jours d'incubation, début par douleurs, puis secousses spasmodiques. Contracture établie au bout d'une semaine, ayant persisté deux mois.

COUTEAUD (*Obs. II de la communication à la Soc. Chir.*, 16 février 1916). — Blessures multiples intéressant entre autres les membres inférieurs. 10 cent. cubes de sérum le 1^{er} jour, renouvelés le 7^e jour. Au bout d'un mois, début progressif par douleurs, puis spasmes localisés au membre inférieur droit, la contracture est établie au bout de trois jours; les secousses spasmodiques persistent une dizaine de jours, la contracture s'éteint en trois semaines.

BORREL (*Soc. Biologie*, 6 mai 1916). — Pendant la fête du 14 juillet 1914, un passant reçut accidentellement une décharge de petits plombs dans la région du genou. Le lendemain, 10 cent. cubes de sérum. Les plaies peu profondes furent rapidement cicatrisées, un grand nombre de grains de plomb restant inclus. Un mois après, apparut la contracture avec secousses paroxystiques, contracture ligneuse en flexion étendue des orteils au bassin, absence de trismus. Injection de 20 cent. cubes de sérum antitétanique; les contractures restent localisées à la cuisse et à la jambe, elles persistent pendant près de deux mois.

RAUZIER et ESTOR (*Th. de Raminé Martinez, Montpellier, juillet 1915*). — Plaie légère du pied droit par éclat d'obus, corps étranger enlevé de suite et injection immédiate. Trois mois après, douleurs et spasmes de la région blessée, la cicatrice est excisée. Tétanos très atténué caractérisé par une rigidité complète du membre blessé. Guéri en un mois.

Au cours de cette guerre, les chirurgiens anglais ont observé quelques faits identiques qu'ils citent sans trop les expliquer,

dans le but de provoquer de nouvelles recherches. Le lieutenant-colonel Rudolf (1) apporte trois cas de spasmes tétaniques, avec état hypertonique musculaire permanent, strictement localisés au membre blessé, survenus après une courte incubation et guéris en quelques semaines. M. Atkinson Stoney en a cité un autre cas (2).

Tous ces blessés avaient été injectés préventivement, toutefois l'injection n'est pas mentionnée dans l'observation II de M. Rudolf.

Les trois premières observations sont de vrais schémas tout tracés pour une étude pathogénique : voilà des cas typiques de tétanos précoce, intense et tenace, localisé au membre blessé, avec extension secondaire possible au membre opposé, mais avec absence des symptômes bulbo-protubérantiels les plus essentiels : trismus, raideur de la nuque, spasmes de la déglutition et de la respiration.

Ce tétanos respecte les centres supérieurs, lieu d'élection constant jusqu'ici ; il reste localisé aux centres médullaires de la région blessée ou, s'il les dépasse, s'étend tout au plus au reste de l'étage médullaire.

On sait qu'une quantité donnée de sérum ne peut immuniser que contre une certaine dose correspondante de toxine : en cas de plaie très anfractueuse ou très infectée, la dose préventive normale de sérum pourra se trouver insuffisante pour protéger les points médullaires les plus menacés, les centres de la région blessée dont les nerfs, faisant l'office de mèches, peuvent puiser la toxine directement à son foyer. Bien plus, si l'injection de sérum est faite tardivement (trois ou quatre jours après la blessure, comme l'indiquent plusieurs observations), son rôle préventif ne peut plus s'exercer sur les centres où la toxine est déjà fixée, toujours les centres de la région blessée qui en sont les premiers et les mieux pourvus.

Suivant la dose qui a imprégné ces centres médullaires directs et surtout si l'intervention protectrice du sérum a été assez tardive, la toxine aura pu encore impressionner plus ou

(1) *The Lancet*, 13 novembre 1915.

(2) *The Lancet*, 27 novembre 1915.

moins le reste de l'étage médullaire et les centres symétriques, étape régulière dans la marche extensive du tétanos expérimental ordinaire, où nous voyons se contracturer l'étage correspondant du rachis et la patte opposée après celle qui a reçu la toxine.

Dans nos cas précoces, le sérum protège toujours efficacement l'axe bulbo-spinal : même agissant dans les conditions les plus défavorables, s'il n'a pu empêcher toute irruption d'emblée du poison, il en prévient au moins toute atteinte ultérieure, il fixe sur place le futur tétanos sur les points qui ont fixé la toxine et où nous le verrons strictement évoluer après son incubation.

Cette tétanisation précise d'un point ou d'un étage médullaire, a été réalisée chez l'animal par Roux et Vaillard (1) dès les premières expériences sur le pouvoir préventif du sérum : Des cobayes, injectés à la cuisse chacun avec une dose de culture filtrée tuant le témoin en 48 heures, reçoivent aussitôt après une dose différente mais très forte de sérum très actif ; ils eurent tous simultanément *un tétanos qui resta localisé à la patte inoculée et qui persista longtemps*. Même résultat, tétanos localisé curable obtenu avec la même dose de toxine sûrement mortelle, chez les cobayes traités jusqu'à 6 heures après *forte contracture de la patte inoculée, la partie inférieure du rachis et l'autre patte deviennent plus ou moins raides, mais nettement atteintes... Chez les animaux traités au bout de 12 heures, qui ont survécu, les deux pattes postérieures sont étendues en contracture, ligneuses, le rachis en S, très raide* (2). Ce tétanos se montrera d'autant plus précoce et plus intense que l'injection préventive aura été plus tardive et la dose préventive devra être alors proportionnée au retard et encore administrée par les voies d'absorption les plus rapides, injection intrapéritonéale de préférence chez l'animal.

Un tétanos localisé précoce chez un blessé injecté avec la dose ordinaire de sérum nécessite donc une production de toxine tout particulièrement rapide et intense au niveau de la plaie et encore faut-il le plus souvent que l'injection préventive ait été bien tardive.

(1) *Ann. Inst. Pasteur*, t. VII, p. 86, 1893.

(2) BINOT. *Thèse de Doctorat*, Paris, 1899.

Même quand la protection sérique s'est montrée d'abord entièrement efficace, empêchant tout tétanos pendant un certain temps, la production persistante de toxine par une plaie restée infectée, usant très vite la provision d'antitoxine, l'effet préventif pourra secondairement devenir insuffisant et cela, en premier lieu, pour le centre direct de la région blessée; d'où d'autres cas de tétanos strictement localisé, pouvant apparaître à partir de la troisième semaine, mais quelquefois beaucoup plus tard : un mois, dans l'observation de M. Borrel; chez le blessé de MM. Rauzier et Estor, la production sérique a persisté complète exceptionnellement pendant trois mois; la blessure, il est vrai, avait été très légère et le corps étranger enlevé immédiatement.

Dans l'observation de Couteaud, chez un blessé atteint de plaies infectées multiples, ayant reçu deux injections de 2 cent. cubes de sérum, l'une le premier jour, l'autre le septième, l'effet préventif s'est montré incomplet au bout d'un mois.

L'apparition du tétanos indique que la provision d'antitoxine fournie au blessé est devenue insuffisante; si, faute d'une nouvelle injection de sérum, l'antitoxine continue à se raréfier encore, la toxine pourra réussir à toucher de nouveaux centres. Lesquels? On pouvait s'attendre, d'après le mode du début, à une invasion régulièrement ascendante du tétanos le long de l'axe médullaire, or c'est le trismus qui apparaît sans transition annonçant le début de la réaction des centres supérieurs, dès que le tétanos cesse d'être confiné à l'étage médullaire de la région blessée.

Nous trouvons un bel exemple de cette propagation discontinue dans l'observation de MM. Courtois-Suffit et Giroux (1).

Un soldat, atteint de plusieurs éclats de grenade à la partie supérieure de la cuisse gauche, reçoit le lendemain 10 cent. cubes de sérum. Suppuration abondante des plaies entretenue par les corps étrangers. Le tétanos débute 10 jours après la blessure par secousses de la cuisse accompagnées bientôt de contracture permanente étendue à tout le membre inférieur gauche, le tout de plus en plus intense. La deuxième injection de sérum, celle-ci de 30 cent. cubes, n'eut lieu que 26 jours après la blessure, 16 jours après le début du tétanos; le jour suivant, ébauche de trismus qui s'affirme le lende-

(1) *Bull. Acad. Méd.*, janvier 1916.

main : les corps étrangers sont alors extraits, traitement par chloral avec sérothérapie quotidienne poursuivie pendant deux semaines. Le trismus fut passager, mais le tétanos localisé fut intense et ne commença à s'améliorer qu'après deux semaines de traitement; les secousses mirent encore une dizaine de jours à disparaître; la raideur du membre persistait encore plus de deux mois après la blessure.

M. Broca (1), MM. Phocas et Rabaud (2) ont rapporté d'autres exemples de trismus survenant après une longue période de tétanos localisé à la région blessée.

On a rarement l'occasion d'observer des cas aussi nets où le tétanos donne l'impression d'évoluer par poussées successives séparées par un intervalle aussi long : le plus souvent, le trismus suit de près la tétanisation du point blessé. MM. Schwartz et Moulonguet (3) en ont rapporté une observation précoce.

Blessé atteint de plaie lombaire gauche pénétrante par éclat d'obus, laparotomie 11 heures après permettant de suturer deux perforations intestinales juxtaposées; suture de la paroi au fil d'argent; 10 cent. cubes sérum 24 heures après la blessure. Suites opératoires excellentes, rapide rétablissement des fonctions intestinales. Le tétanos débute, 6 jours après la blessure, par des crampes très douloureuses de la cuisse gauche, produisant une violente extension de la jambe sur la cuisse, ces contractions sont de plus en plus douloureuses, fréquentes et étendues; le 7^e jour, la tétanisation du membre inférieur se précise; chloral et sérothérapie continuées largement par les voies sous-cutanée, intraveineuse et intrarachidienne. Le 8^e jour, le membre inférieur gauche est transformé en une barre rigide, les secousses cloniques s'étendent à la racine de la cuisse droite et à la paroi abdominale. 9^e jour, début du trismus, pleurosthotonos, les contractions ont fait couper les fils de suture et l'intestin n'est plus recouvert que par le péritoine épaissi. Le 10^e jour, le tétanos s'est encore accentué: à partir de là, il va en décroissant rapidement, rigidité moins complète et secousses beaucoup plus rares; mais le 13^e jour, l'intestin se répand dans le pansement à travers le péritoine rompu; on refait une suture de la paroi abdominale sous anesthésie à l'éther; mort 40 heures après la rupture.

M. Verhaeghe (4) a observé un cas très analogue. Plaie pénétrante par éclat d'obus près de l'épine iliaque A. S. gauche. Laparotomie quelques heures après, sutures intestinales, 10 cent. cubes sérum le premier jour. Suites opératoires normales. Au bout de 6 jours douleurs dans le membre inférieur gauche, la température remonte; le 7^e jour, mouvements spasmodiques, contractures. Sérothérapie consécutive. Néanmoins le tétanos se compléta rapidement et le blessé mourut 8 jours après son entrée à l'ambulance. L'autopsie montra que les sutures intestinales avaient tenu.

(1) *Journal des Praticiens*, 10 avril 1915.

(2) *Bull. Acad. Méd.*, 28 mars 1916.

(3) *Paris Médical*, 19 juin 1915.

(4) *Presse Médicale*, 30 déc. 1915.

Dans ces deux observations fort semblables de tétanos précococ consécutif à une plaie pénétrante latérale de l'abdomen, le trajet du projectile passant au voisinage du rachis explique la brièveté de l'incubation, rarement aussi courte dans le tétanos à début localisé; le début en apparence anormal des symptômes tétaniques par le membre inférieur du même côté s'explique également par un trajet intéressant la zone de distribution du plexus lombaire. De même, dans l'observation IV de notre mémoire, un éclat d'obus entré dans le ventre au-dessus de l'épine iliaque A. S. droite et arrêté dans la paroi lombaire droite au niveau des apophyses transverses, détermina un tétanos de la région lombo-abdominale droite avec participation de la cuisse.

Tandis que le tétanos strictement localisé à la région blessée est inconnu en dehors de toute sérothérapie préventive, la forme de tétanos qui débute par la région blessée et entraîne constamment un trismus secondaire est aussi ancienne que le tétanos lui-même; cette forme comprend tous les cas décrits et classés avant la sérothérapie comme tétanos locaux ou partiels, appellations impropres du reste puisqu'il y a toujours dans ces cas une ébauche de généralisation; des faits tout récents en ont été rapportés par Courtellemont (1), par Boinet et Monges (2).

Qu'il survienne chez un sujet neuf ou chez un blessé qui a reçu du sérum préventif, le tétanos à début localisé présente le même tableau d'ensemble : *c'est toujours la réaction du centre direct qui domine la symptomatologie; la tétanisation locale apparaît la première, elle reste toujours la plus intense et la plus tenace, tandis que la réaction des centres supérieurs est tardive, atténuée et fugace.* Mais chez les sujets injectés la pathogénie est toute spéciale, le tétanos est le résultat d'une protection sérique incomplète; la réaction des centres supérieurs pourra de ce fait se montrer elle-même particulièrement incomplète, irrégulière et incoordonnée : au lieu d'obéir à la toxine avec la régularité habituelle dans le tétanos clas-

(1) *Paris Médical*, 8 mai 1915.

(2) *Province Médicale*, 10 oct. 1910.

sique, chacun des centres est devenu libre de réagir isolément d'une manière variable et même inconstante. Ainsi, dans l'observation de M. Carnot (1), on voit le symptôme le plus constant, comme le trismus, manquer absolument dans un tétanos tardif ayant débuté par le bras gauche blessé et ayant présenté ultérieurement des signes multiples quoique atténués de généralisation : quelques crampes dans le bras opposé et dans les deux jambes, légère raideur de la nuque, strabisme et même dysphagie.

Dans deux cas de tétanos intense des membres inférieurs où aucune contracture ne dépassa la ceinture et qui se terminèrent par la guérison (Obs. II et III de notre mémoire), nous-même avons constaté, ensemble ou séparément, de la tachycardie et de la polypnée, symptômes isolés d'excitation de centres plus élevés, de mauvais pronostic dans le tétanos classique où ils accompagnent les symptômes ultimes. Cette polypnée et cette tachycardie n'étaient explicables ni par la température, ni par l'état de tétanisation des membres, ni par aucun état infectieux, toute leur allure rappelait celle des réactions tétaniques.

Cette inconstance et cette variabilité des symptômes peuvent être encore plus marquées quand le tétanos est plus tardif.

D'ordinaire, lorsqu'il apparaît très longtemps après la blessure et l'injection préventive, au cours des 2^e, 3^e et même 4^e mois, il s'annonce par le trismus comme chez les blessés non injectés : *plus de tétanisation locale initiale qui témoigne de l'action de l'antitoxine limitant d'abord au centre direct la pénétration du poison; le début par trismus montre que cette pénétration est redevenue libre, puisque chaque centre peut de nouveau réagir à l'intoxication commune suivant son affinité naturelle, les centres supérieurs les premiers : l'effet protecteur du sérum est épuisé.*

Il pourrait cependant persister parfois, comme l'ont supposé MM. Bérard et Lumière, « un résidu d'immunisation qui masque certains symptômes en leur enlevant leur netteté habituelle, sans cependant empêcher la fixation de la toxine sur

(1) *Paris Médical*, 11 déc. 1915.

les centres nerveux ». D'où la marche du tétanos tardif, insidieuse, lente, souvent sans crises spasmodiques, avec seulement des contractures permanentes et progressives, allure insidieuse qui n'exclut pas d'ailleurs un pronostic souvent fatal.

Les tétanos tardifs sont causés souvent par une production tardive de toxine après une longue période de vie latente des germes : dans ces conditions la production de toxine peut être très inégale suivant les cas, d'où l'intensité particulièrement variable de ces tétanos tardifs, dont nous avons déjà vu l'irrégularité d'allure explicable par la persistance de traces d'antitoxine.

Quand toute trace a disparu nous retrouvons le tétanos tardif des sujets non injectés, d'allure plus régulière mais d'intensité très inégale suivant les cas. Dans une observation de M. Carnot(1), chez un blessé énucléé de l'œil survint, 40 jours après la blessure et l'injection préventive, un tétanos céphalique avec paralysie faciale, trismus et spasmes respiratoires qui amenèrent la mort par asphyxie au 3^e jour. Dans l'observation VII de M. Routier, le tétanos assez intense se montra six semaines après l'injection préventive, il guérit en trois semaines. L'observation II de M. Mériel (*loc. cit.*) est un exemple assez fréquent de tétanos post-sérique très atténué : réduit à du trismus, de la raideur de la nuque et un peu de dysphagie; il survint deux mois après l'injection de sérum, la blessure étant déjà guérie, et s'effaça après 8 jours de traitement.

Le diagnostic ne présente aucune difficulté quand on sait que le tétanos peut exister sans trismus et qu'il peut même être exclusivement localisé à la région blessée : la raideur intense, fixe et tenace d'une région récemment blessée, surtout chez un sujet injecté préventivement, est suffisamment caractéristique du tétanos, sans qu'il soit nécessaire d'attendre pour l'affirmer les progrès de la contracture et l'apparition des spasmes paroxystiques, faciles du reste à provoquer.

Parfois les secousses spasmodiques précèdent la contracture de quelques heures ou de quelques jours; elles se montrèrent

(1) *Loc. cit.*, note de la page 544.

la veille dans l'observation I de M. Routier où le diagnostic fut confirmé par M. Babinski et le lendemain par le trismus. La contracture peut même rester plus ou moins effacée et les secousses paraissent constituer toute la maladie (obs. Monod, obs. II, Laval).

Tous ces spasmes traumatiques localisés, que Colles, puis Follin avaient individualisés, ne sont que du tétanos à début local, comme le montre leur évolution ultérieure.

M. Bazy (1) a cependant rapporté un cas de spasmes traumatiques d'apparences analogues, guéri immédiatement par le chloral et par conséquent non tétanique.

Certaines méningites peuvent imiter les formes généralisées du tétanos; la ponction lombaire lèverait les doutes.

Les tétanos post-sériques nous ont fait assister au conflit entre la toxine et l'antitoxine : c'est bien la présence et l'action de l'antitoxine qui commandent toute la maladie, la même loi s'applique naturellement au pronostic; c'est ce que confirment les faits et ce que la pathogénie faisait prévoir.

Ordinairement la résistance de l'antitoxine suffit à empêcher tout tétanos; la toxine n'arrive que rarement à atteindre la moelle, soit à la longue après deux ou trois semaines au moins quand l'antitoxine est déjà plus ou moins usée par le temps; soit plus tôt, mais cela exceptionnellement, et avec le concours de circonstances favorisantes : plaies multiples ou très étendues, très anfractueuses ou très infectées permettant une sécrétion particulièrement précoce et abondante de la toxine; siège de la plaie à la région cervicale ou au voisinage du rachis permettant à la toxine un accès plus rapide à l'axe bulbo-médullaire; ou bien injection préventive faite tardivement alors que la sécrétion de la toxine a été précoce.

Même dans ces conditions particulièrement favorables à l'action de la toxine, l'antitoxine injectée récemment ne cède qu'au point où la toxine est la plus abondante, au niveau de la région blessée : c'est là que le tétanos débute et qu'il se montre le plus intense et le plus persistant, tandis que la toxine respecte tout à fait ou effleure à peine secondairement le reste de

(1) *Bull. Acad. Méd.*, 16 mai 1916.

l'axe bulbo-médullaire, y compris les centres supérieurs où réside le pronostic. Aussi ce pronostic est-il d'autant moins grave que les centres supérieurs sont mieux protégés par une injection de sérum plus récente. La mortalité la plus faible appartiendra donc à la forme la plus précoce, *le tétanos strictement localisé à la région blessée sans aucun trismus*, et pourtant ce tétanos ne survient que dans les conditions les plus favorables à la production et à l'utilisation de la toxine et qui seraient autant de facteurs de haute gravité dans la forme classique. Le tétanos sans trismus peut être précoce et intense, il reste localisé à sa région médullaire par une antitoxine encore suffisante, d'où son peu de gravité : sur vingt et une observations, deux morts (obs. III, Routier et obs. Vincent et Wilhelm) et encore le tétanos n'en est peut-être pas la cause unique.

Dans la forme un peu plus tardive, le tétanos à début localisé, l'apparition secondaire du trismus révèle une protection moins complète des centres supérieurs par une antitoxine qui s'épuise : la mortalité est plus fréquente, sans que nous soyons en mesure d'en préciser le chiffre.

Dans les cas tardifs le début par trismus indique l'accès libre du poison à tout l'axe médullaire et l'épuisement de l'antitoxine à peu près complet.

D'après MM. Bérard et Lumière (1), plus le tétanos débute longtemps après l'injection préventive, plus son pronostic est sévère et plus sa forme évolutive se rapproche de celle qu'affecte le tétanos précoce des sujets non injectés.

M. Bazy, dans sa statistique (2), a relevé une mortalité d'un tiers dans une série de cas, de moitié dans une autre.

Ainsi, dans les tétanos post-sériques tardifs ou précoces, c'est toujours l'action de l'antitoxine qui commande toute la maladie, symptômes et pronostic, et le tétanos est d'autant plus complet et plus grave qu'il se montre plus longtemps après l'injection préventive.

Présence et action de l'antitoxine sont elles-mêmes indiquées très nettement dans chaque cas par le mode de début : la tétani-

(1) *Bull. Acad. Méd.*, 16 mai 1916.

(2) *Comptes rendus de l'Acad. des Sciences*, 26 janvier 1916.

sation initiale locale annonce une antitoxine active, le trismus d'emblée montre son épuisement.

Le traitement préventif devra s'inspirer des circonstances favorisantes que nous avons vues à l'œuvre : le sérum sera injecté aussitôt que possible et à la dose de 10 cent. cubes. Cette dose devra être augmentée d'emblée, doublée ou triplée en cas de plaie très étendue ou très anfractueuse ou particulièrement vouée à l'infection, ou encore si la blessure est voisine de l'axe rachidien ou bien si elle remonte déjà à deux jours ou davantage.

Dans ces derniers cas on se souviendra que, la toxine chimisant plus vite que l'antitoxine, il est indiqué d'utiliser des voies d'absorption plus rapides et plus directes : voie intra-veineuse ou intrarachidienne; troncs nerveux, surtout commandant la région blessée : injection épidurale pour le membre inférieur, injection dans le plexus brachial pour le membre supérieur. Un employé du laboratoire de Behring blessé assez sérieusement à la main par les éclats d'un vase contenant de la toxine fut préservé par l'injection du sérum dans le plexus brachial découvert chirurgicalement. Si le blessé, dans les mêmes conditions très favorables au tétanos, n'a reçu dès le début que 10 cent. cubes, il sera utile de renouveler cette dose vers le 4^e ou le 5^e jour.

Enfin, comme l'enseignant M. Bazy et MM. Bérard et Lumière, il faut répéter l'injection de 10 cent. cubes tous les huit jours environ pendant un mois chez les blessés particulièrement infectés et en outre avant toute opération tardive.

En effet, à côté de la mobilisation possible par une intervention secondaire de germes latents chez un ancien blessé, il faut penser, quand le blessé peut avoir perdu sa protection sérique, aux risques de contagion possibles de la part des blessés voisins qui peuvent être tétanifères sans être tétaniques, si leur injection de sérum plus récente les protège encore efficacement contre la toxine élaborée dans leurs plaies. De semblables faits de contagion pourraient reproduire naturellement le tétanos précoce ordinaire.

L'efficacité protectrice du sérum s'use vite, mais il laisse le sujet sensibilisé pour longtemps. Aussi en cas de tétanos post-

sérique déclaré, lorsqu'on pratiquera des réinjections de sérum nécessaires au moins pour éviter de nouvelles irrptions de la toxine, sera-t-il prudent, suivant le conseil de M. Carnot (*loc. cit.*) et de M. Étienne (1), d'éviter les voies intraveineuse ou intrarachidienne qui, tout en exposant à des accidents anaphylactiques beaucoup plus graves, ne paraissent pas plus efficaces que la voie sous-cutanée contre le tétanos déclaré.

Cependant, d'après M. Govaerts (2), le tétanos post-sérique serait particulièrement accessible à la sérothérapie employée par la voie intrarachidienne; cette affirmation demanderait à être confirmée.

Bien entendu, en cas de tétanos déclaré chez un blessé non injecté, il faudra commencer le traitement par une injection de sérum massive et il y aura alors tout avantage à utiliser les voies d'absorption les plus rapides.

(1) *Paris Médical*, 29 avril 1916.

(2) *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 6 mai 1916.

L'INFLUENCE DE L'ALCOOL ÉTHYLIQUE SUR LE DÉVELOPPEMENT DES CANCERS DE SOURIS

par TSURUMI.

Aux points de vue clinique et anatomique, il est incontestable que l'alcool a une grande influence sur la genèse et le cours de certaines maladies. Mais la relation qui existe entre le cancer et l'alcool a été beaucoup moins discutée. Newsholme (1903) [1] a noté d'après une statistique que la mortalité des cancéreux est plus grande parmi les alcooliques; de même que le cancer de l'œsophage, selon l'observation de Hashimoto (1885) [2], se rencontre communément au Japon chez les buveurs de « saké » (1). Si la relation est avérée, on peut facilement l'expliquer en s'appuyant sur la « théorie de l'irritation ».

J'ai donc entrepris d'établir expérimentalement ce rapprochement en me servant de cancers animaux, mais la question de savoir quelle influence l'alcool peut avoir sur leur formation demeure obscure.

J'ai alors étudié l'effet de l'alcool injecté hypodermiquement, sur le développement des cancers de souris dont l'inoculation avait été pratiquée par la même voie et intraveineusement. Autant que je sache, peu d'études expérimentales ont été tentées dans ce sens.

Werner (1908) [3] a noté que la « scharlachrot », dissoute dans l'huile d'olive, a la propriété d'accélérer le développement anormal des cellules épidermiques et que, dissoute dans l'alcool, elle cause au contraire l'atrophie et la nécrose des cellules cancéreuses de souris, quand on l'injecte dans les tumeurs. Wrzosek (1912) [4] a traité des souris atteintes de cancer par des injections hypodermiques d'alcool et a fait, d'autre part, des expériences d'alimentation à base du même réactif; il a relevé dans quelques cas que l'alcool avait empêché le déve-

(1) Boisson fabriquée par la fermentation artificielle du riz et contenant en général 13 p. 100 d'alcool.

loppement des cancers, alors que dans d'autres il n'avait exercé aucune influence marquée. Mais il est regrettable que l'auteur manque de clarté dans sa méthode.

C'est pourquoi le problème qui se posait reste encore à résoudre.

Questions préliminaires.

Une première question est de savoir quelle quantité d'alcool peut supporter une souris de grosseur moyenne (de 15 à 16,5 gr.) quand elle est injectée par la voie hypodermique.

TABLEAU I. — Toxicité de l'alcool éthylique sur les souris.

DOSE D'ALCOOL ABSOLU inoculé sous la peau PAR SOURIS	NUMÉROS des SOURIS	RÉSULTATS
0,5 cent. cube	1. 2.	† après quelques minutes. † en 20 minutes.
0,3 cent. cube	3. 4.	† en 10 minutes. † en 30 minutes.
0,2 cent. cube	5. 6.	† après quelques heures. † après quelques heures.
0,1 cent. cube	7. 8. 9. 10.	† après 1 heure. † dans la nuit. † dans la nuit. A survécu.
DOSE D'ALCOOL ABSOLU dilué 5 ou 10 fois DANS L'EAU PHYSIOLOGIQUE	NUMÉROS des SOURIS	RÉSULTATS
0,1 cent. cube	1. 2. 3. 4.	Ont toutes survécu, mais donné des signes de faiblesse aussitôt après l'injection.
0,05 cent. cube	5. 6. 7. 8.	Aucun symptôme.

Le tableau ci-dessus montre que la dose minima mortelle d'alcool absolu est de 0,1 cent. cube; mais, après dilution, la

même dose a été supportée. Donc, son degré de concentration ayant en l'occurrence une grande influence, on en a dilué dix fois son volume dans une solution salée physiologique et constaté que 0,05 cent. cube de la solution n'exerçait pas d'influence appréciable.

Quant à la seconde question, celle de l'action hémolytique de l'alcool sur les hématies de souris, le tableau suivant en donnera la réponse.

TABLEAU II. A. — **Hémolyse sur les hématies lavées.**

POURCENTAGE D'ALCOOL ABSOLU	ALCOOL ABSOLU	EAU PHYSIOLOGIQUE	5 p. 100 D'HÉMATIES DÉFIBRINÉES	RÉSULTATS
50 p. 100	= 1,0 c. c.	+ 0,5 c. c.	+ 0,5 c. c.	Coagulat. immédiate.
25 p. 100	= 0,5 c. c.	+ 1,0 c. c.	+ » »	Hémolyse tot. en 5 m.
15 p. 100	= 0,3 c. c.	+ 1,2 c. c.	+ » »	Hémolyse tot. en 10 m.
10 p. 100	= 0,2 c. c.	+ 1,3 c. c.	+ » »	Hémolyse tot. en 1 h.
5 p. 100	= 0,1 c. c.	+ 1,4 c. c.	+ » »	Pas d'hémolyse.
1 p. 100	= 0,02 c. c.	+ 1,48 c. c.	+ » »	Pas d'hémolyse.

B. — **Hémolyse sur les hématies défibrinées (non lavées).**

POURCENTAGE D'ALCOOL ABSOLU	ALCOOL ABSOLU	EAU PHYSIOLOGIQUE	5 p. 100 D'HÉMATIES DÉFIBRINÉES	RÉSULTATS
50 p. 100	= 1,0 c. c.	+ 0,5 c. c.	+ 0,5 c. c.	Coagulat. immédiate
25 p. 100	= 0,5 c. c.	+ 1,0 c. c.	+ » »	Hémolyse tot. en 5 m.
20 p. 100	= 0,4 c. c.	+ 1,1 c. c.	+ » »	Hémolyse tot. en 10 m.
15 p. 100	= 0,3 c. c.	+ 1,2 c. c.	+ » »	Hémolyse partielle.
10 p. 100	= 0,2 c. c.	+ 1,3 c. c.	+ » »	Pas d'hémolyse.
5 p. 100	= 0,1 c. c.	+ 1,4 c. c.	+ » »	Pas d'hémolyse.

D'après ces expériences l'alcool à 10 p. 100 n'a pas causé d'hémolyse sur les globules rouges de souris défibrinés, tandis qu'il l'a déterminée sur les globules lavés. Donc 0,5 cent. cube d'alcool à 10 p. 100 ne constituent pas une quantité visiblement efficiente. Cependant, quand on injecte la même quantité d'alcool à plusieurs souris, il arrive que quelques-unes présentent, pendant un court laps de temps, les signes de

l'ivresse. Mais, si l'on répète l'injection presque chaque jour, même avec une quantité de 0,06 ou 0,07 cent. cube, elles la subissent sans que le phénomène précédent se reproduise.

EXPÉRIENCES. — I.

Les tumeurs que j'ai employées pour mes expériences étaient deux cancers et un fuso-sarcome; après avoir appliqué le traitement ci-dessus pendant trois semaines pour les cancers et pendant deux semaines seulement pour le sarcome, on a sacrifié les souris et pesé les cancers qui s'y étaient développés, pour les comparer avec ceux de souris normales utilisés à titre de contrôle. Chaque fois qu'il s'est agi de tumeur à développement sous-cutané comme les précédentes, on a choisi, pour éviter le contact direct de l'alcool avec les cellules cancéreuses, le côté opposé pour la localisation de l'injection alcoolique; mais il n'est pas nécessaire d'en fixer le choix pour des injections intraveineuses de cancer au sujet desquelles je reviendrai plus loin.

La virulence des tumeurs dont je me suis servi est si grande qu'elles s'accroissent pratiquement de 100 p. 100; mais, quant à leur activité prolifère, elle est très différente. Ainsi, une sorte de cancer se développe avec une lenteur telle qu'il ne parvient qu'à 1 gramme après quatre ou cinq semaines d'inoculation, alors que l'autre s'élève en moyenne à 1 gramme après une semaine et à 1 gr. 5 après deux semaines. Quant au sarcome, il prolifère fortement puisqu'il atteint 0,7 gramme au bout d'une semaine d'inoculation; par conséquent, on ne peut constater d'immunité (avec la peau embryonnaire de souris) contre cette tumeur à moins d'un traitement spécial, car l'activité prolifère de la première semaine influe grandement sur le phénomène 1915) [5].

Dosage de la prolifération des tumeurs. — Ainsi que je l'ai dit, la prolifération des tumeurs diffère beaucoup de l'une à l'autre. J'ai donc utilisé le tissu sain de tumeurs, prises de dix jours à quatre semaines après l'inoculation; puis dans des conditions d'asepsie je l'ai sectionné au moyen de ciseaux tranchants jusqu'à ce qu'une émulsion uniforme fût obtenue, et cela sans aucune addition; 0,03 cent. cube de cette émulsion furent

inoculés sous le derme au moyen d'une seringue. Dans le cas d'injection intraveineuse, on a mis en suspension 0,3 cent. cube de l'émulsion cancéreuse dans 2 cent. cubes d'eau physiologique et injecté 0,03 cent. cube de cette suspension opaque dans la veine caudale des souris, d'après la méthode de Takahashi (1915) [6]; il est à noter que ladite quantité fut en général tolérée sans complication, mais il est survenu parfois qu'une embolie ait occasionné la mort. Trois semaines après cette injection, les souris traitées par l'alcool comme précédemment furent sacrifiées, les poumons retirés et mis en état de préservation; ceux-ci furent alors sectionnés en une série de points et minutieusement examinés afin que des croissances même microscopiques ne pussent être négligées.

Résultats.

Exp. I. — Inoculation hypodermique (*Cancer A*, à développement rapide).

CONTRÔLE.

Poids des dix souris.	152 grammes.
— moyen d'une souris.	15,2 gr.
— des tumeurs des dix souris	11,8 gr.
— moyen de la tumeur par souris . .	1,18 gr.

TRAITÉES PAR L'ALCOOL.

Poids des onze souris.	163 grammes.
— moyen d'une souris	15 gr.
— des tumeurs des onze souris	7,59 gr.
— moyen de la tumeur par souris . .	0,69 gr.

Donc la différence entre les deux poids moyens des tumeurs est :

$$1,18 \text{ gr.} - 0,69 \text{ gr.} = 0,49 \text{ gr.}$$

QUANTITÉS ET DATES DES INJECTIONS ALCOOLIQUES.

0,03 cent. cube : 4 juin 1915, 5 juin, 7 juin.

0,06 cent. cube : 8 juin, 9 juin, 11 juin, 12 juin, 14 juin, 15 juin.

0,07 cent. cube : 17 juin, 16 juin, 19 juin, 21 juin.

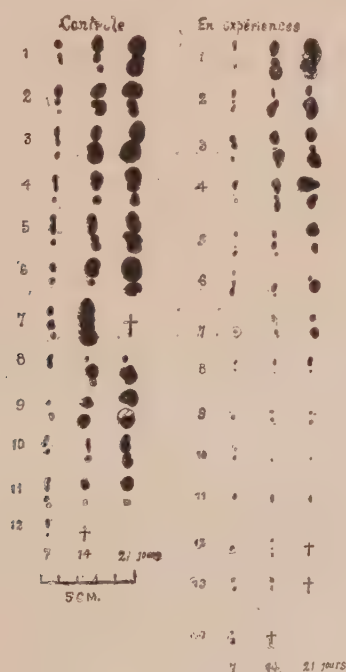
25 juin, † sacrifiées.

Total = 0,79 cent. cube.

La figure ci-contre montre très nettement les résultats de l'expérience précitée.

Il est facile de constater une grande différence entre les tumeurs témoins et en expériences; mais celles-ci n'ont pas

grossi également; c'est-à-dire que la plupart se sont développées peu ou pas du tout, tandis que les autres ont subi une influence plutôt favorisante sur leur activité prolifère. Aussi, pourrait-on demander pourquoi l'alcool n'a pas agi sur les tumeurs au même degré. Il est assez difficile d'en expliquer la cause, mais on peut naturellement supposer qu'il y a chez les souris, comme chez l'homme, une différence individuelle de résorption et d'assimilation de l'alcool. En d'autres termes, l'alcool injecté fut, chez certaines souris plus facilement que chez les autres, résorbé dans les vaisseaux sanguins et assimilé.



Exp. II. — Inoculation hypodermique (Cancer B, à développement lent).

CONTRÔLE.

Poids des sept souris	106 grammes.
— moyen d'une souris	15 gr.
— des tumeurs des sept souris	3,7 gr.
— moyen de la tumeur par souris . .	0,53 gr.

TRAITÉES PAR L'ALCOOL.

Poids des six souris	90 grammes.
— moyen d'une souris	15 gr.
— des tumeurs des six souris.	2,2 gr.
— moyen de la tumeur par souris	0,36 gr.

Donc la différence entre les deux poids moyens des tumeurs est :

$$0,53 \text{ gr.} - 0,36 \text{ gr.} = 0,17 \text{ gr.}$$

QUANTITÉS ET DATES DES INJECTIONS ALCOOLIQUES.

0,05 cent. cube : 1^{er} juin 1915, 2 juin, 3 juin, 4 juin, 5 juin.
 0,06 cent. cube : 7 juin, 8 juin, 9 juin, 11 juin, 12 juin, 14 juin, 15 juin,
 18 juin, 19 juin, 21 juin.
 23 juin, † sacrifiées.

Total = 0,91 cent. cube.

EXP. III. — Inoculations hypodermiques (*Fuso-sarcome*).

CONTRÔLE.

Poids des quatre souris.	65,2 grammes.
— moyen d'une souris.	16,3 gr.
— des tumeurs des quatre souris.	6,8 gr.
— moyen de la tumeur par souris	1,7 gr.

TRAITÉES PAR L'ALCOOL

Poids des dix souris	165,7 grammes.
— moyen d'une souris.	16,5 gr.
— des tumeurs des dix souris	14,3 gr.
— moyen de la tumeur par souris	1,43 gr.

Donc la différence entre les deux poids moyens des tumeurs est :

$$1,7 \text{ gr.} - 1,43 \text{ gr.} = 0,27 \text{ gr.}$$

QUANTITÉS ET DATES DES INJECTIONS ALCOOLIQUES

0,05 cent. cube : 30 juin 1915, 1^{er} juillet, 2 juillet, 3 juillet, 5 et 6 juillet.
 0,06 cent. cube : 7 juillet, 8 juillet, 9 juillet, 10 juillet.
 0,07 cent. cube : 12 juillet, 13 juillet, 14 juillet.
 15 juillet, † sacrifiées.

Total = 0,75 cent. cube.

II

Ensuite, j'ai poursuivi mes recherches quant à l'influence de l'alcool sur la formation de métastases dans les poumons de souris, du cancer à développement rapide qu'on avait inoculé intraveineusement d'après la méthode décrite précédemment. Après avoir appliqué aux souris injectées trois semaines du traitement alcoolique déjà mentionné, les poumons furent mis

en état de fixation et examinés. On aperçut facilement des métastases, en général de la grosseur d'une tête d'épingle, et qui donnèrent au microscope des images claires et nettes. Donc le résultat était confirmé par le double examen macroscopique et microscopique, les deux étant parfaitement conformes.

Exp. IV. — Inoculation intraveineuse (*Cancer A*, à développement rapide).

CONTRÔLE		EN EXPÉRIENCES
1 +		1 — 15 —
2 —		2 — 16 +
3 +		3 — 17 —
4 +		4 — 18 —
5 —		5 — 19 —
6 —		6 + 20 —
7 —		7 — 21 +
8 +		8 — 22 +
9 +		9 —
10 +		10 —
11 —		11 +
12 +		12 —
13 +		13 —
14 +		14 —

Ce tableau montre que la formation de métastase du cancer fut évidemment limitée dans les souris traitées par l'alcool; c'est-à-dire que, sur 22 cas, 5 seulement furent positifs (22,7 p. 100), tandis que, sur 14 témoins, 9 donnèrent un résultat concluant (64,3 p. 100).

Malgré que le développement des œufs d'*Echinus microtuberculatus* ne subisse pas, d'après les expériences de Ziegler (1903) [7], d'influence notable dans de l'eau de mer qui contient de 0,5 à 1 p. 100 d'alcool, il en éprouve une, quand l'alcool s'élève à 2 p. 100; de sorte que la gastrulation ne s'accomplit pas seulement avec lenteur, mais aussi d'une façon anormale. Dans de l'eau de mer contenant 3 p. 100 d'alcool, la gastrulation anormale n'est obtenue que de quelques œufs, tandis qu'elle est nulle quand la concentration est à 4 p. 100. L'auteur a donc conclu de ce fait que l'alcool ralentit et enfin interrompt le progrès des divisions cellulaires.

Si l'on met en parallèle les expériences de Ziegler avec les miennes, malgré que leurs conditions ne soient pas exactement

identiques, les rapports que j'ai établis apparaîtront beaucoup plus clairement. Le poids des souris que j'ai employées variait de 15 à 17 grammes; chacune pesait donc en moyenne 16 grammes. Si la quantité de sang d'une seule souris égale le $\frac{1}{13}$ ou le $\frac{1}{15}$ de son poids, la proportion du sang pour 0,05 cent. cube d'alcool que j'ai injecté chaque fois, est de 4,1 ou 5 p. 100; de sorte que pour 0,07 cent. cube d'alcool, le pourcentage s'élève à 5,8 ou 6,6.

Ces chiffres font supposer que l'alcool injecté a été résorbé dans les vaisseaux sanguins. Donc, d'après Ziegler, lesdits pourcentages d'alcool ont rendu impossible le développement des œufs d'*Echinus microtuberculatus*; cependant dans mon cas, ils n'ont pu empêcher totalement le développement du cancer; cette différence doit être due aux raisons suivantes : premièrement, les cellules cancéreuses étaient dans un milieu différent; secondement, elles n'ont pu rester constamment au contact de la même concentration d'alcool, attendu que ce dernier, par un phénomène physiologique, est assimilé et excrété; en outre, on peut supposer que la résistance contre l'alcool des cellules cancéreuses de souris est plus grande que celle des œufs d'*Echinus microtuberculatus*.

J'ai déjà noté que l'hémolyse des hématies de souris lavées a lieu dans l'alcool à 10 p. 100 dilué dans de l'eau physiologique, alors qu'elle ne se manifeste pas dans l'alcool à 5 p. 100. Par conséquent, il est à présumer que la résistance des cellules cancéreuses et des hématies de souris contre l'alcool est différente.

Si l'on compare l'expérience de l'injection intraveineuse avec celles de l'injection hypodermique, il semble que l'influence de l'alcool sur le développement du cancer est plus marquante dans le premier cas que dans le dernier; c'est-à-dire que l'influence de l'alcool paraît différer selon la localisation des cancers. Mais, pour résoudre définitivement cette question, il sera nécessaire de répéter des expériences ultérieures.

Il s'agit aussi d'éclaircir certains points : d'abord, savoir quel rapport il y a entre l'alcool et l'activité prolifère des tumeurs; ensuite, si l'action de l'alcool est plus ou moins grande sur le cancer que sur le sarcome.

De plus, j'ai étudié *in vitro* la résistance des cellules cancé-

reuses contre l'alcool en procédant ainsi qu'il suit; j'ai mis un morceau de tissu sain d'un cancer de souris que j'avais converti en émulsion uniforme au moyen de ciseaux tranchants, dans de l'eau physiologique contenant 10 p. 100 d'alcool. Après avoir exposé successivement ce mélange à la température du laboratoire pendant 15, 30 et 45 minutes, j'ai éliminé l'alcool et injecté à chaque fois à l'aide d'une seringue 0,03 cent. cube de la tumeur sous le derme de 20 souris.

Simultanément et à titre de contrôle, j'ai injecté hypodermiquement 20 souris normales avec le même dosage de tumeur, laquelle, cette fois, n'était pas restée au contact de l'alcool. Ces souris de contrôle et en expérience ont été gardées dans les mêmes conditions et sacrifiées après trois semaines; les tumeurs furent alors retirées et pesées, mais on n'a pas constaté pratiquement de différence entre le développement des tumeurs de contrôle et en expérience.

Malgré que ce résultat ne concorde pas en apparence avec le précédent, on rencontre un fait semblable dans l'essai de Kuno (1913) [8], qui a étudié l'influence de l'alcool sur les animaux à sang chaud; d'après l'auteur, il n'agit jamais comme irritant sur le cœur du lapin, mais le paralyse dès le début d'autant que sa concentration s'accroît. Cette action de l'alcool n'est constatée que lorsqu'il circule dans les vaisseaux sanguins; en d'autres termes, si on l'élimine de l'appareil circulatoire, la fonction du cœur se rétablit; toutefois, cet organe s'habitue à l'influence de l'alcool quand l'expérience est répétée.

Je crois donc qu'on peut trouver dans l'exemple ci-dessus le phénomène analogue à celui qui se rattache à mon cas. D'où, l'influence de l'alcool sur les cellules cancéreuses *in vitro* est constatée, quand elles subissent le contact de la solution alcoolique; mais leur activité prolifère se rétablit quand le contact cesse. Naturellement, j'ai constaté ce résultat en l'espace de 45 minutes et en employant de l'alcool dilué à 10 p. 100 dans de l'eau physiologique.

Reste à savoir si l'on obtiendrait le même résultat quand la durée du contact est plus longue et la concentration de l'alcool plus élevée, malgré que les protéines des cellules cancéreuses de souris coagulent très rapidement dans une eau salée physiologique contenant 50 p. 100 d'alcool.

CONCLUSIONS.

Les injections hypodermiques d'alcool dilué à 40 p. 100 dans l'eau physiologique ont empêché, à degrés différents, le développement des tumeurs malignes de souris qui avaient été injectées sous le derme ou intraveineusement. Mais, quand elles sont restées au contact de l'alcool *in vitro* de 15 à 45 minutes, leur développement n'a subi aucune influence marquante.

Si l'on acceptait l'idée d'étendre le résultat de mes expériences au cancer de l'homme, il semble que l'alcool n'aurait pas sur son développement une influence favorisante directe, malgré qu'il produise l'effet contraire, d'après la théorie de l'irritation.

[1] A. NEWSHOLME. — The possible association of the consumption of alcohol with excessive mortality from cancer. *British med. journ.*, 1903, II, p. 1529.

[2] K. HASHIMOTO. — Beitrag zur Behandlung der Sarkome u. Karzinome. *Archiv f. klin. Chirurgie*. Bd XXXII, 1885, S. 11.

[3] WERNER. — Ueber den Einfluss des Scharlachrotes auf Mäusetumoren. *Münchener med. Wochs.*, No. 44, 1908.

[4] A. WRZOSEK. — Ueber den Einfluss des Alcohols auf das Wachstum der Mäusekarzinome. *Zeitschr. f. Krebsforschung*, Bd XI, 1912, S. 515.

[5] M. TSURUMI. — On sarcoma immunity in mice. *Journ. of pathology and bacteriology*. Vol. XX, 1915.

[6] M. TAKAHASHI. — An experimental study of metastasis. *Journ. of pathology and bacteriology*. Vol. XX, 1915.

[7] E. ZIEGLER. — Ueber die Einwirkung des Alkohols auf die Entwicklung der Seeigel. *Biol. Centralbl.*, Bd XXIII, 1903.

[8] Y. KUNO. — Ueber die Wirkung der einwertigen Alkohole auf das überlebende Säugetierherz. *Archiv f. exp. Pathologie u. Pharmakologie*, 1913, 6. Heft, S. 399.

NOTE SUR LES DYSENTERIES DES DARDANELLES

par L. TRIBONDEAU et M. FICHET

Les recherches pratiquées au laboratoire de bactériologie du V^e arrondissement maritime (Toulon), sur la dysenterie parmi les malades évacués des Dardanelles, présentent un double intérêt : comme documents pouvant servir à écrire l'histoire médicale de notre corps expéditionnaire, et comme contribution à l'étude d'un groupe de microbes encore mal connus, les bacilles de Morgan.

Nous avons eu à examiner du 1^{er} juillet au 15 novembre 1915 les selles de 217 malades rapatriés du C. E. O. pour dysenterie. Chez beaucoup d'entre eux, l'affection était en bonne voie de guérison à leur arrivée en France ; c'est là, sans doute, la principale raison du grand nombre des résultats négatifs (ni amibes, ni bacilles dysentériques dans 169 analyses bactériologiques). 48 examens seulement furent positifs.

Sur ce nombre, 10 fois les amibes étaient en cause, 38 fois, il s'agissait de bacilles dysentériques.

Les dysenteries bacillaires ont bien été contractées aux Dardanelles ; le fait est plus douteux pour les dysenteries amibiennes : 1 des malades était un ancien amibien, et 3 autres au moins avaient fait escale à Alexandrie où ils ont pu être contaminés.

Les germes isolés dans les 38 cas de dysenterie bacillaire furent :

- 23 fois le bacille de Shiga,
- 2 fois le bacille Y de Hiss,
- 13 fois des bacilles du groupe Morgan.

La fréquence relative de la dysenterie à bacille de Shiga était déjà un fait à noter, car, avant l'expédition des Dardanelles, on n'avait observé à Toulon (années 1912, 1913 et 1914) que des dysenteries à bacilles de Flexner ou de Hiss.

La découverte des bacilles de Morgan dans les selles dysentériques est une constatation plus originale. Jusqu'à ce jour, on ne soupçonnait ces microbes d'avoir une action pathogène que dans la diarrhée infantile épidémique (une bonne revue des travaux des auteurs anglais, sur ce sujet, a paru dans le *Bulletin de l'Office international d'Hygiène publique* d'avril 1913, p. 591). Leur présence dans les selles dysentériques de l'adulte est-elle fortuite? Nous ne le pensons pas. Il y a, au contraire, d'excellentes raisons pour leur accorder un rôle dans la maladie. D'abord, les malades observés avaient bien des selles diarrhéiques dysentériformes, contenant en abondance du mucus sanglant et purulent. Dans le mucus, les bacilles de Morgan existaient en grand nombre à l'exclusion de tout autre germe dysentérique. L'affection, dans tous les cas, a été sérieuse, de longue durée, marquée de rechutes fréquentes, et s'est terminée 2 fois par la mort; cependant, l'analyse n'a donné que des bacilles Morgan et le sérum des malades n'agglutinait, malgré la prolongation des atteintes et leur gravité, ni le Shiga, ni le Flexner. Enfin, inoculés aux animaux, les bacilles de Morgan, loin de se comporter comme de simples saprophytes, ont montré une virulence manifeste.

Les bacilles Morgan ont été isolés du mucus dysentérique sur gélose lactosée tournesolée. Ils s'y montrent sous forme de petites colonies bleutées, translucides, d'abord arrondies, puis s'étalant en minces prolongements à contours sinueux. Ils ne font pas fermenter la lactose. Autre caractère fondamental, ils ne prennent pas le Gram.

L'identification a été pratiquée dans les milieux suivants :

1° En bouillon Savage (glucose, rouge neutre), contenu dans un gros tube renfermant lui-même un tube à fermentation (tube étroit et court, introduit, ouverture en bas, dans le premier, avant passage à l'autoclave), il y a production constante de gaz qu'on peut déceler, dès les premières heures, par le procédé de Dubreuil (de Toulon), en éteignant dans le bouillon un fil de platine porté au rouge qui fait dégager une grande quantité de fines bulles de gaz. On voit, plus tard, du gaz s'accumuler dans le haut du tube de fermentation. — A leur sortie de l'organisme, les bacilles de Morgan font, de plus, virer

le milieu au rouge orangé ou au jaune canari ; après repiquages successifs, ils perdent plus ou moins cette propriété. — Ils donnent aussi une belle fluorescence dans les premières cultures.

2° En bouillon peptoné Martin : Trouble, puis trouble et dépôt. Production rapide et intense d'indol. Odeur fécaloïde très accentuée, s'atténuant après plusieurs repiquages.

3° En gélose au sous-acétate de plomb : Noircissement précoce du milieu le long des piqûres.

4° En milieux nutrosés-sucrés de Barsiekow : Lors des premières cultures, les bacilles isolés ont pu, d'après les réactions de fermentation (virage, coagulation), être groupés suivant 3 types.

Premier type (Morgan n° 1, des auteurs anglais) : lactose —, glucose +, mannite —, maltose —, saccharose —; 7 cas.

Deuxième type (Morgan n° 3, des auteurs anglais) : lactose —, glucose +, mannite +, maltose +, saccharose +; 4 cas.

Troisième type (Morgan n° 29, des auteurs anglais), 2 variétés :

A) : Lactose —, glucose +, maltose +, mannite —, saccharose +; 2 cas.

B) : Lactose —, glucose +, maltose +, mannite —, saccharose +; 3 cas.

Au total, pour ce troisième type, 5 cas.

Après repiquages et séjours prolongés en milieux de cultures, les propriétés fermentatives se sont modifiées, et les 13 échantillons n'ont plus fait fermenter que le glucose. Ces réactions fermentatives sont donc contingentes et une classification basée exclusivement sur elles n'est pas justifiée.

Une étude plus complète des bacilles de Morgan nous a donné les résultats suivants :

Forme et dimensions identiques à celles des bacilles dysentériques.

Mobilité inconstante (doit être recherchée en bouillon, au bout de 6 heures de culture ; et non en eau peptonée). Mobilité grande dans 7 échantillons, faible dans 4, nulle dans 2.

Les colonies de nos 13 Morgan contiennent toutes des bacilles ciliés, péritriches, en proportions variables suivant les échantillons. Les cils sont longs (7 à 14 μ ; en moyenne 9 μ), flexueux (2 à 6 spires ; en moyenne 4). Chaque microbe n'en possède le plus souvent qu'un, assez fréquemment 2, plus rarement 3 ou 4, exceptionnellement 5.

La gélatine n'est pas liquéfiée.

Sur gélose, l'aspect des colonies est celui du coli-bacille.

Ces microbes sont aérobies, et anaérobies facultatifs.

Les recherches d'agglutination et de déviation du complément, pratiquées avec le sérum sanguin des malades, se sont montrées négatives. Un seul des germes isolés était agglutiné faiblement par le sérum du malade, mais il l'était aussi par des sérums quelconques. Cette absence de réaction sérique n'est pas un phénomène exceptionnel dans les maladies microbiennes, et, pour ce qui concerne la dysenterie en particulier, MM. Remlinger et Dumas (1) viennent de découvrir dans l'Argonne un autre bacille dysentérique qui, lui aussi, n'est pas agglutiné par le sérum des malades.

L'hémoculture ne nous a jamais permis de déceler la présence du bacille de Morgan dans le sang des malades.

L'action pathogène expérimentale est des plus nettes. L'animal de choix pour les inoculations nous a paru être le cobaye.

Avec une culture en bouillon d'un germe récemment isolé des selles de l'homme, on tue le cobaye en 5 heures environ par injection de 0,2 cent. cube dans le péritoine. A l'autopsie, on constate une péritonite séreuse diffuse, avec exsudat louche, congestion intense de tous les organes abdominaux et taches ecchymotiques sur le gros intestin dont la muqueuse est oedématisée et l'épithélium desquamé. L'ensemencement du contenu intestinal, de l'exsudat péritonéal et du sang du cœur, donne le germe inoculé à l'état pur.

L'inoculation sous-cutanée, aux mêmes doses, n'est pas mortelle; elle cause de l'œdème local, parfois une escarre, et permet d'obtenir l'immunisation du cobaye.

L'inoculation intraveineuse de 1/25 d'anse de colonie sur gélose, provoque une paralysie du train postérieur et la mort du cobaye dans une dizaine de jours.

L'absorption par la bouche, et l'injection intrarectale de fortes doses (1/2 anse de culture sur gélose diluée dans l'eau physiologique) n'ont occasionné aucun trouble.

Dans les cultures, la virulence diminue considérablement, mais elle est facile à récupérer par passages en péritoine de cobayes.

Les cultures mortes ne se montrent pas virulentes; l'injection intrapéritonéale de 10 doses mortelles du bacille préalable-

(1) Ces *Annales*, t. XXIX, n° 10, octobre 1915, p. 498-519.

ment chauffé pendant une heure à 58°, n'a aucune action pathogène; elle détermine l'immunisation.

Il est aisé de vacciner les animaux (lapins, cobayes) par injections croissantes de bacilles vivants ou morts, d'abord sous la peau, puis dans les veines et le péritoine. Ils résistent ensuite à l'administration de plusieurs doses mortelles.

Le sang des animaux immunisés jouit de propriétés agglutinantes. Nous avons obtenu rapidement chez le lapin une agglutination à 1/500 pour le germe inoculé, et à 1/200 pour les autres Morgan. Il y a donc agglutination de groupe.

Il est à noter que ces bacilles ne sont pas agglutinés par les divers sérums antidysentériques ni par les sérums du groupe typhique, et que, d'autre part, le sérum anti-Morgan n'agglutine pas les bacilles dysentériques et les bacilles typhiques.

Nos bacilles Morgan ne produisent pas de toxines solubles. Une culture en bouillon vieille de 13 jours, filtrée sur bougie, est sans action sur le cobaye, même injectée à raison de 5 cent. cubes (25 doses mortelles) dans le péritoine.

Nous avons recherché la présence d'une endo-toxine par le procédé de l'autolyse aseptique (Conradi), sans concentration du filtrat dans le vide. L'injection de 5 cent. cubes de ce filtrat dans le péritoine du cobaye ne détermine aucun trouble. A la dose de 10 cent. cubes, nous avons observé une hémiparésie, avec retour à l'état normal au bout de 3 jours. Il existe donc une endo-toxine.

Le sérum des animaux immunisés possède un pouvoir préventif et curatif.

Le pouvoir préventif est démontrable *in vitro* et *in vivo*. Une dose sûrement mortelle (en 5 heures) de bacilles additionnée de 1 cent. cube de sérum de lapin immunisé, est inactive en injection intrapéritonéale chez le cobaye. *In vivo*, un cobaye qui a reçu préalablement, dans le péritoine ou sous la peau, 2 cent. cubes de sérum de lapin anti-Morgan, résiste à l'inoculation intrapéritonéale d'une dose sûrement mortelle (en 5 h.) pratiquée 24 heures plus tard. On constate alors le phénomène de Pfeiffer.

Le pouvoir curatif est mis en évidence par la survie des animaux. Pratiquée après inoculation dans le péritoine d'une dose sûrement mortelle en 5 heures, l'injection de 2 cent. cubes de sérum de lapin anti-Morgan sous la peau donne les résultats suivants : 4 h. 30 après l'inoculation, à un moment où l'animal présente déjà des symptômes généraux d'infection, elle le guérit; au bout de 2 heures, elle n'amène qu'une survie de quelques heures sur le témoin inoculé et non traité par le sérum; plus tardive elle n'a plus d'action.

Ces diverses constatations montrent qu'il serait possible, au cas où une épidémie due aux bacilles de Morgan viendrait à se produire, de pratiquer chez les malades une sérothérapie spécifique. L'éventualité est vraisemblable, même en France, car, en dehors des cas provenant des Dardanelles, nous avons observé à Toulon 5 dysenteries à bacilles de Morgan, dont 3 se produisirent en l'espace de 2 jours parmi les troupes d'un même cantonnement et causèrent 1 décès. Dans ces dernières atteintes, le rôle des mouches, comme agent propagateur de la maladie, a été indiscutable. On savait déjà, par les travaux des auteurs anglais, quelle part importante peut être attribuée à ces insectes dans la dissémination du bacille de Morgan, considéré par eux comme une des causes de la diarrhée épidémique infantile. On est donc en droit de penser qu'entre autres affections intestinales qui ont sévi chez nos soldats, la dysenterie à bacilles de Morgan a pu être propagée par les mouches, dont nos troupes des Dardanelles ont beaucoup souffert.

Conclusions. — Il semble que, dès maintenant, on peut attribuer un rôle aux bacilles de Morgan dans la pathogénie de certaines dysenteries contractées surtout aux Dardanelles et aussi en France.

C'est un groupe de plus à ajouter à la liste, chaque jour croissante, des bacilles dysentériques.

Le Gérant : G. MASSON.